

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **"ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ МАЗІ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ"**

Виконав: здобувач вищої освіти Фм18(4,10д)-06
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Владислав СЕРДЮК

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Віта ГРИЦЕНКО

Рецензент: доцент кафедри аптечної технології ліків,
д.фарм.н., доцент
Катерина СЕМЧЕНКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 46 сторінок, 4 таблиці, 9 рисунків, список літератури з 34 найменувань.

З метою обґрунтування складу мазі противірусної дії для лікування герпесвірусних захворювань як активні фармацевтичні інгредієнти було обрано ацикловір та декаметоксин. На підставі проведених фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію одержання мазі противірусної дії.

Ключові слова: мазь, герпесвірусні хвороби, ацикловір, декаметоксин, технологія

ANNOTATION

Qualification work contains 46 pages, 4 tables, 9 figures, bibliography of 34 titles.

Acyclovir and decamethoxine were selected as active pharmaceutical ingredients for the composition of an antiviral ointment for the treatment of herpesvirus diseases. Based on the physicochemical, pharmacological and technological studies, the composition and technology of the antiviral ointment were substantiated.

Key words: ointments, herpesvirus diseases, acyclovir, decamethoxine, technology

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	6
1.1. Особливості перебігу герпесвірусних хвороб	6
1.2. Загальні принципи та особливості фармакотерапії герпесвірусних захворювань	12
1.3. Перспективи поєднання противірусних та антимікробних засобів у терапії герпесвірусної інфекції	15
Висновки до розділу 1	19
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	20
Об'єкти досліджень.....	20
Методи досліджень.....	22
Висновки до розділу 2.....	24
РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ МАЗІ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ.....	25
3.1. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку препаратів протигерпетичної дії	25
3.2. Вивчення фізико-хімічних характеристик діючих речовин	32
3.3. Вивчення структурно-механічних властивостей зразків мазевих основ..	37
3.4. Вивчення осмотичної активності мазі	40
3.5. Розробка технології мазі противірусної дії	41
Висновки до розділу 3.....	45
Загальні висновки.....	46
Список літературних джерел.....	47
Додатки.....	51

ВСТУП

Актуальність теми. Щорічно, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частка вірусних захворювань становить біля 20% від загальної кількості хвороб. У зв'язку з цим відкриття вірусів, а потім і поява лікарських препаратів для лікування і профілактики захворювань, викликаних вірусами, має величезне значення для всього людства. Усе це слугує серйозним імпульсом для вивчення вірусу, а також процесів його репродукції в організмі, дослідження їхнього поширення, лікування і профілактики.

Герпес-вірусні інфекції – це група захворювань, що викликаються представниками сімейства Herpesviridae. На сьогодні відкрито понад 100 типів вірусів герпесу, з них тільки 8 патогенні для людей. Герпетична інфекція, зумовлена вірусом простого герпесу, є однією зі значущих проблем сучасної охорони здоров'я. Це пов'язано з різким підвищенням захворюваності, широким спектром клінічних проявів, можливістю безсимптомного перебігу і високою контагіозністю збудника. Доведено ймовірність внутрішньоутробної передачі вірусу простого герпесу, що значно погіршує перинатальні наслідки. Понад 90% людей у світі інфіковані цим типом вірусу, і тільки у 20% він проявляється клінічно.

XX і початок XXI століття характеризується бурхливим розвитком вірусології, імунології, мікробіології, а також біохімії, біотехнології, генної інженерії. Завдяки цьому вдалося синтезувати багато нових лікарських препаратів для профілактики, діагностики та лікування вірусних захворювань, що належать до різних фармакологічних груп. Проведення противірусної терапії значно знижує тривалість, тяжкість захворювання та ризик нового інфікування.

Мета і завдання дослідження – обґрунтування складу мазі противірусної дії. Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз джерел літератури щодо актуальності розробки мазі для лікування герпесвірусних захворювань;
- дослідити фізико-хімічні характеристики діючих речовин;
- дослідити структурно-механічні властивості мазевих основ;
- провести дослідження осмотичних властивостей м'якої лікарської форми;
- обґрунтувати склад мазі;
- обґрунтувати технологію виробництва мазі противірусної дії.

Об'єкти дослідження – мазь, до складу якої входять ацикловір, декаметоксин, допоміжні речовини, мазева основа.

Предмет дослідження – обґрунтування складу мазі.

Методи дослідження. В ході вирішення поставлених завдань були використані фізико-хімічні і фармако-технологічні методи досліджень.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота об'ємом 46 сторінок складається зі вступу, 3 розділів, в тому числі 4 таблиць, 9 рисунків і висновків. Список літератури містить 34 джерела.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1. Особливості перебігу герпесвірусних хвороб

Герпесвірусна інфекція є однією з найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено її широким розповсюдженням і надзвичайно великим спектром клінічних проявів та ускладнень. Герпесвірусну інфекцію найчастіше спричиняють віруси простого герпесу (ВПГ) - ВПГ-1 і ВПГ-2, антитіла до яких виявляють у 90-99% дорослого населення планети [18].

Інфікування ВПГ-1 зазвичай відбувається в перші 3 роки життя дитини, а ВПГ-2 - у період статевого дозрівання. За даними ВООЗ, захворювання, зумовлені ВПГ, посідають друге місце у світі (15,8%) після грипу (35,8%) за частотою смертей унаслідок вірусних інфекцій, а герпетичні енцефаліти становлять 20% усіх вірусних інфекцій центральної нервової системи. Літературні дані свідчать про те, що близько 80% населення інфіковані ВПГ-1, а 10% жінок і 15% чоловіків - ВПГ-2. Офтальмологи реєструють 60% герпетичних кератитів та іридоциклітів від загальної кількості пацієнтів з ураженням рогівки [1].

Основна особливість герпесвірусних інфекцій – їхня схильність до хронічного перебігу. Хворі, які страждають на герпесвірусні захворювання, як правило, спостерігаються у лікарів різних спеціальностей (терапевтів, дерматовенерологів, урологів, стоматологів, невропатологів, офтальмологів, імунологів, інфекціоністів тощо).

Потрапивши в організм людини, ВПГ довічно персистує в ньому, періодично викликаючи рецидиви захворювання різного ступеня тяжкості. Віруси герпесу перебувають у латентному стані у вигляді L-PREP-частинок у паравертебральних сенсорних гангліях. У період загострення вони активуються і периферичними нервами досягають мішені ураження.

Численні дослідження клінічної вірусології вказують на основну роль імунної системи макроорганізму в активності герпесвірусної інфекції. Персистенція герпесвірусу в організмі людини пов'язана з його здатністю до імунної мімікрії. Тривала персистенція вірусів призводить до вторинного імунодефіциту, який зумовлює активацію вірусів і часті рецидиви захворювання [6, 31].

Сімейство *Herpesviridae* отримало свою назву від грецького слова *Herpes*. Термін "герпес" (від грецького *herpeo* - повзти) – хвороба з ураженням шкіри та слизових відома медицині 25 століть. "Гарячковий герпес" або застуду описав римський лікар Геродот 100 років до нашої ери. Уперше герпесвірус виділив у 1912 р. W. Griitter. Наразі, сімейство герпесвірусів розділено залежно від типу вірусних клітин, на три підродини:

- *Alphaherpesvirinae*;
- *Betaherpesvirinae*;
- *Gammaherpesvirinae*.

Альфа(а)-герпесвіруси (*Alphaherpesvirinae*) характеризуються коротким циклом репродукції з цитопатичним ефектом в клітинах інфікованих культур, патогенні для більшості господарів. У більшості випадків вони персистують у центральній нервовій системі (ЦНС) – у сенсорних гангліях, підтримуючи латентну інфекцію, яка нерідко проявляється, як захворювання, яке періодично загострюється.

До підродини *Alphaherpesvirinae* належить рід *Simplexvirus* (HSV), до якого включені патогенні для людини віруси HSV-1 (вірус простого герпесу 1-го типу) та HSV-2 (вірус простого герпесу 2-го типу), а також рід *Varicellovirus* і вірус герпесу 3-го типу – вірус вітряної віспи – оперізуючого герпесу (*varicella-zoster herpes*), який до нього відноситься. Таким чином, типовими представниками підродини альфа-герпесвірусів є ВПГ-1, ВПГ-2, ВВВ-ОГ [12, 30].

Для Альфа-герпесвірусів характерний короткий цикл репродукції з вираженим цитопатичним ефектом. Ця група вірусів вражає шкіру, лор-органи, іноді призводить до розвитку енцефалітів.

Серед усіх відомих вірусів, найбільш поширеним є ВПГ-1, який, найчастіше, спричиняє ураження шкіри обличчя та слизових оболонок порожнини рота, червоної облямівки губ. Крім того, він може спричиняти офтальмогерпес, генітальний герпес, герпетичні енцефаліт і пневмонії.

ВПГ-2 близький до ВПГ-1 за морфологічними, антигенними, фізико-хімічними властивостями; він спричиняє ураження слизових оболонок статевих органів і ділянок шкіри, прилеглих до них. Крім того, він є неонатальним герпесом.

ВГЛ-3 викликає два типи ураження: вітряну віспу та оперізувальний лишай. Первинна інфекція протікає як вітряна віспа у дітей, а її рецидиви – як оперізувальний лишай (у дорослих) [23].

Бета(b)-герпесвіруси (Betaherpesvirinae) відрізняються чітко вираженою патогенністю для більш вузького кола господарів, менш вираженою цитопатичністю клітин, тривалим циклом реплікації, викликають виникнення маніфестної і латентної інфекції у слинних залозах, нирках та інших органах, можуть бути причиною генералізованого ураження у новонароджених дітей і дорослих при імунодефіцитних станах. До підродини Betaherpesvirinae відносяться патогенний для людини рід Cytomegalovirus, а також рід Roseolovirus, в який включені ВГЛ-6А, ВГЛ-6В, ВГЛ-7. Їх асоціюють із раптовою екзантемою у дітей та дорослих і синдромом хронічної втоми (СХВ).

Гамма(g)-герпесвіруси (Gammaherpesvirinae) характеризуються тропізмом до В- та Т-лімфоцитів, але репродукуються в основному у В-клітинах, у яких вони здатні тривало персистувати. Ці віруси нерідко є причинами тяжких смертельних лімфом, лейкемій, розвитку яких сприяють додаткові фактори – екзогенні, генетичні та інші. Патогенні для людини віруси віднесені до роду Lymphocryptovirus. Це вірус Епштейна-Барр (EBV,

туре 4) – збудник інфекційного мононуклеозу (ІМ), а також ВГЛ-8, який асоційований із саркомою Капоші і відноситься до роду Rhadinovirus [26].

Класифікація герпетичної інфекції

1. За механізмом зараження:

- набута:
- первинна;
- вторинна (рецидивуюча).

2. За формою перебігу інфекційного процесу:

- латентна (безсимптомне вірусоносійство);
- локалізована;
- поширена;
- генералізована.

3. За локалізацією ураження:

- шкіра: простий герпес, герпетична екзема, виразково-некротичний герпес, зостероформний герпес;
- слизові оболонки порожнини рота та рото глотки: стоматит, гінгівіт, фарингіт, тонзиліт;
- верхні дихальні шляхи: гостре респіраторне захворювання;
- очі: кератит, кератокон'юнктивіт, ірит, іридоцикліт;
- уrogenітальні органи: уретрит, цистит, вульвовагініт, цервіци;
- нервова система: менінгіт, енцефаліт, менінгоенцефаліт;
- внутрішні органи: езофагіт, пневмонія, гепатит, гломерулонефрит.

4. За тяжкістю перебігу захворювання:

- легка;
- середньотяжка;
- тяжка [13].

До первинних форм герпесвірусної інфекції відносяться: герпесвірусна інфекція новонароджених, енцефаліт, гінгівостоматит, герпетиформна екзема Капоші, первинний герпес шкіри, ока, герпетичний панарицій, кератит.

До вторинних (рецидивуючих форм) герпесвірусної інфекції належать герпес шкіри та слизових оболонок, офтальмогерпес, герпес статевих органів.

Ураження шкіри частіше спостерігається навколо рота (*herpes labialis*), носа (*herpes nasalis*) та вушних раковин (*herpes oticum*).

У 90 % випадків перебіг первинного герпесу безсимптомний. Лише в 10 % випадків первинне інфікування супроводжується клінічними проявами, а ураження шкіри та слизових оболонок при цьому важче, ніж при рецидивах інфекції. Шкірні прояви інфекції можуть супроводжуватися ураженням внутрішніх органів, очей і нервової системи. Первинна герпесвірусна інфекція майже у всіх випадках проявляється у вигляді важких форм захворювання [15, 29].

Клінічні прояви герпетичного ураження залежать від:

- ✓ його локалізації;
- ✓ первинності або повторності епізоду захворювання;
- ✓ стану імунореактивності макроорганізму.

Що стосується останнього чинника, то у значної частини інфікованих людей захворювання взагалі не виникає. У деяких хворих первинний епізод герпетичної інфекції характеризується вираженими клінічними проявами, які супроводжуються не тільки місцевими, а й загальними симптомами інфекційного процесу.

Після короткого інкубаційного періоду, який триває від 2 до 5 днів, виникають біль, відчуття свербіжжю та печіння. Через 1–2 дні з'являються дрібні з прозорим вмістом пухирці (везикули) на гіперемійованій основі, які розташовані групами. Поява згрупованих пухирців виникає на гіперемованій шкірі або слизовій. Іноді вміст везикул має геморагічний характер. Згодом везикули розкриваються, і на їхньому місці виникають ерозії яскраво-червоного кольору; зливаючись, вони утворюють вогнище запалення з

поліциклічними краями. На 3–4-й день пухирці підсихають, на їхньому місці утворюються кірочки, які на 5–7-й день відпадають. Рубців звичайно не утворюється, але помітна незначна пігментація шкіри. Іноді пухирці зливаються, а потім луцяться з утворенням поверхневої ерозії, яка поступово загоюється без змін на шкірі. Можливий повторний висип на тому ж самому місці. В такому випадку термін загоювання подовжується до 2-4 тижнів.

Прогресування захворювання може призвести до гострої дисемінованої інфекції з масивним ураженням шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів [28].

Герпесвірусна інфекція має значний вплив на якість життя інфікованих хворих. Складна взаємодія соціальних, фізичних та емоційних ефектів часто дає синергічний ефект і не може бути пояснена лише фізичним станом. Так, 45 % осіб, які страждають на рецидивуючий герпес, вказали на те, що ефективність їхньої роботи істотно знизилася через прояви захворювання. До того ж, оцінки якості життя у пацієнтів були істотно нижчими порівняно з нормою [27].

Механізми формування імунної відповіді на герпесвірусну інфекцію багатогранні, з багаторівневими взаємовідносинами між імунокомпетентними клітинами, цитокінами, рецепторами тощо. На сьогодні найважливішим і найскладнішим завданням у вивченні патогенезу герпесвірусної інфекції є уточнення механізмів неспроможності імунної системи у людини. Від знання розвитку цих механізмів залежатиме розроблення нових терапевтичних підходів у лікуванні такого роду хворих.

За останні десятиріччя всесвітній фармацевтичний ринок насичувався десятками нових противірусних препаратів, але проблема профілактики і терапії найбільш розповсюджених вірусних інфекцій не вирішена. Тому пошук активних лікарських засобів проти збудників вірусних інфекцій залишається актуальним і перспективним завданням.

1.2. Загальні принципи та особливості фармакотерапії герпесвірусних захворювань

Герпесвірусні інфекції – одне з найбільш поширених вірусних захворювань людини. За даними глобального огляду герпесвірусних досліджень, інфікованість і захворюваність на ці інфекції збільшуються з віком, хоча найвище число вперше інфікованих осіб становлять підлітки. Вважається, що до 15-го року життя 80–90 % осіб інфіковані герпесвірусною інфекцією, тобто число потенційних пацієнтів, які потребують профілактики чи лікування, досить велике [28].

Поширеність герпесвірусних захворювань і високий рівень інфікованості населення пояснюються здатністю вірусів поширюватися різними шляхами передачі: горизонтальним (від людини до людини) і вертикальним (від матері до плоду або новонародженого). Висока частота хронізації, значний відсоток інвалідизації та несприятливих наслідків надалі цій патології характер важливої проблеми сучасної медицини і фармації [3].

Незалежно від того, яким шляхом вірус потрапляє в організм, початкове його розмноження відбувається у вхідних воротах, найчастіше – в слизових оболонках, далі вірус проникає в регіональні лімфовузли, потім у кров і гематогенно заноситься у внутрішні органи, в тому числі мозок. Герпесвіруси мають природний тропізм до нейронів головного мозку, головним чином лімбічної системи і скроневої кори, і викликають тяжкі форми енцефалітів із частими несприятливими наслідками. Зі свого боку, із лімбіко-діенцефальною системою мозку пов'язані механізми психоемоційного стресу та регуляція імунітету [4, 32].

Герпесвіруси здатні вражати всі органи і системи (шкіру, слизові оболонки, лімфатичні вузли, органи зору, легені, печінку, нервову систему). Захворювання нервової системи може поєднуватися з ураженням інших органів та систем або перебігати ізольовано. Джерело збудника інфекції – хвора людина або вірусоносії.

Факторами активації інфекції є травми слизових оболонок, шкіри, довготривале перебування на сонці, переохолодження, перегрівання організму, зловживання алкоголем, наркотиками, емоційне виснаження, перенесені інші інфекції. Особливостями герпесвірусної інфекції є позитивна персистенція вірусу після первинного інфікування, можлива реактивація в організмі на фоні імунної недостатності. Клінічні прояви при герпесвірусних інфекціях безпосередньо пов'язані зі станом імунної системи організму. Обов'язковим є відповідне обстеження, терапія необхідного обсягу і тривалості з урахуванням фази імунореабілітації та спостереження хворого.

Сучасна медицина та фармація не мають методів лікування, що дозволяють повністю елімінувати вірус герпесу з організму людини, тому що він схильний до персистування в організмі. Лікувальні заходи спрямовані на придушення його репродукції в період загострення, а також на формування адекватної імунної відповіді з метою профілактики рецидивів [19, 33].

Основними завданнями при лікуванні рецидивуючої герпетичної інфекції є усунення рецидиву в короткі терміни, скорочення термінів реепітелізації, профілактика рецидивів та зменшення їх частоти і тяжкості, запобігання передаванню інфекції [14].

Виділяють два пріоритетних патогенетично обґрунтованих напрямки: імунний та етіотропний. Перший базується на відновленні контролю системи імунітету над латентним станом вірусу простого герпесу у гангліях центральної нервової системи. Другий заснований на порушенні реплікації та активації збудника в разі виходу провірусу герпесу з-під імунного контролю.

Терапія імунної спрямованості (урахування патогенезу інфекції) вважається найбільш природним методом профілактики вірусу герпесу. При цьому є принципова можливість керувати формуванням і рівнем напруженості придбаного протигерпетичного імунітету. Етіотропні ж препарати найбільш ефективні при купіруванні клінічних проявів інфекції.

Однак ні етіотропна, ні імуностимулювальна терапія не гарантують 100% клінічного ефекту, що пояснюється, з одного боку, хронічною

персистенцією збудника, яка забезпечує відновлення загострень захворювання після припинення прийому противірусних препаратів. З іншого боку, невдачі імунокорекції можна пояснити призначенням різних за патогенетичною дією препаратів. Отже, необхідний диференційований підхід до вибору терапевтичної протигерпетичної тактики.

Імунотерапія. У всіх людей, які страждають рецидивуючими герпесвірусними захворюваннями є будь-який дефект компонентів специфічного протигерпетичного імунітету. Вважається, що деякі люди схильні до формування рецидивуючих герпесвірусних захворювань у зв'язку з генетично успадкованими ними особливостями. Специфічний протигерпетичний імунодефіцит зазвичай обмежує імуностимулювальні ефекти всіх імуномодуляторів. Тому впливати на дефектну імунну систему пацієнтів із рецидивуючими герпесвірусними хворобами важко [17, 34].

Вважається, що найбільш перспективним напрямком імунотерапії є вплив на системний імунітет – імуномодуляція, яка дає гармонійний імпульс посиленню імунітету взагалі. Імуномодулятори представлені трьома класами: 1) ендогенні цитокіни (інтерферони, інтерлейкіни, колонієстимулювальні фактори, фактор активації макрофагів, фактор некрозу пухлини, еритропоетини, мієлопептиди та ін.); 2) екзогенні імуномодулятори природного походження, в т.ч. віруси, мікроорганізми, їх ендотоксини, ліпополісахариди, глюкани і БАР; 3) синтетичні високо- і низькомолекулярні речовини, серед яких є адаптогени, похідні пірану, імідазолу, флуореонів, фосфорорганічні сполуки тощо [2, 25].

Імунотерапія герпесвірусних захворювань також передбачає терапевтичне застосування інтерферонів, специфічних антитіл (пасивна специфічна імунотерапія) і специфічних вакцин (активна специфічна імунотерапія). Однак застосовувані в сучасній клінічній практиці методи не можуть гарантувати очікуваний клініко-лабораторний ефект, а крім того, не є безпечними і не завжди повністю контролюються.

На сьогодні існує досить великий арсенал антигерпетиків. Найбільш розробленим є метод терапії цикловірами. Метод має високу етіопатогенетичність. Це зумовлено тим, що при розмноженні герпесвірусів створення нового покоління «молодих» віріонів починається із синтезу дочірніх вірусних ДНК; при цьому ДНК синтезуються винятково з нуклеозидів, що містяться в інфікованій клітині [24].

1.3. Перспективи поєднання противірусних та антимікробних засобів в терапії герпесвірусної інфекції

Ацикловір – перший синтетичний ациклічний аналог нуклеозиду гуанозину, створений на британській фірмі «Wellcome Foundation Ltd» у 1974 р. Гуанозин – один із найчастіших кінцевих і внутрішніх нуклеозидів ДНК герпесвірусів і становить 16% усіх повторів у ланцюгах ДНК герпесвірусів. Це зумовило високу терапевтичну активність ацикловіру, який став золотим стандартом протигерпетичної терапії.

Ацикловір – високоспецифічний фермент саме герпесвірусів і ніяких інших вірусів – це забезпечує найвищу вибірковість його протигерпетичної дії та його неутручання в біохімічні процеси клітин організму. Тимідинкіназа герпесвірусів зв'язується з ацикловіром у тисячі разів швидше, ніж тимідинкіназа клітин організму, тому ацикловір фосфорилується і накопичується практично лише в інфікованих вірусом клітинах, що пояснює відсутність у ацикловіру цитотоксичних, тератогенних і мутагенних властивостей.

В інфікованій клітині у процесі копіювання материнської вірусної ДНК ацикловір проходить трикрокове фосфорилування, яке на першому етапі виконує вірусна тимідинкіназа (монофосфорилування), на другому і третьому етапі – клітинна тимідинкіназа. Після трикрокового фосфорилування ацикловір підхоплюється вірусною ДНК-полімеразою та вбудовується в ланцюг споруджуваних ДНК для дочірніх віріонів.

Збір дочірніх вірусних ДНК зупиняється, цикл реплікації вірусу переривається і власне поширення інфекції призупиняється – проявляється вірусостатичний ефект. Залишена в організмі обмежена кількість антигенів герпесвірусів дозволяє імунній системі без перешкод розібратися в їх типах, що забезпечує формування повноцінного імунітету у всіх людей з нормально функціонуючою імунною системою. Інші ациклічні нуклеозиди використовують той же принцип дії, але орієнтовані на інші ферментні групи герпесвірусів.

В процесі розвитку герпесвірусної інфекції можливе приєднання вторинної бактеріальної або грибкової інфекції. При вірусних інфекціях підвищення активності бактеріальної флори сягає 40-50 %. Найчастіше зустрічаються комбінації:

- стрептококової та лактобацилярної (35 %);
- кандидозної та стафілококової (30 %);
- протейно-стафілококової (20 %);
- нейсеріально-стрептококової (10 %) мікрофлори.

В терапії герпесвірусної інфекції з метою досягнення максимального терапевтичного ефекту поряд з противірусними засобами актуальним є використання антимікробних речовин.

Антисептичні препарати – сполуки, що мають протимікробні властивості. Вони частіше наносяться на шкіру та слизові оболонки, ранову поверхню, хоча іноді використовується і резорбтивна дія. Для антисептичних препаратів характерний широкий спектр антимікробної дії.

Антисептичні препарати належать до різних класів хімічних сполук і можуть бути поділені на групи:

1. галоїди – хлорамін Б, моналазон динатрій, хлоргексидин, трийодметан, повідон-йод, йодин, йодопірон;
2. окисники – розчин перекису водню концентрований, калію перманганат, бензоїлпероксид;

3. кислоти та луги – кислоти: саліцилова, бензойна, борна, азелаїкова; натрію тетраборат;
4. солі важких металів – ртуті дихлорид, срібла нітрат, протаргол, цинку сульфат;
5. альдегіди та спирти – розчин формальдегіду, лізоформ, гексаметилентетрамін, спирт етиловий (винний спирт);
6. феноли – фенол, трикрезол, резорцин, фенілсаліцилат, полікрезулен, фerezол;
7. барвники – діамантовий зелений, метиленовий синій, етакридину лактат;
8. нітрофурани – ніфуроксазид, нітрофуран, фурапласт, ліфузоль, фуразолідон, фуразидин, ніфурател;
9. похідні 8-оксихіноліну – хінозол, хініофон, нітроксолін;
10. детергенти – церигель, етоній, рокал, мило зелене, декаметоксин, мірамістин;
11. дьогті та смоли – іхтамол, вінізол, цигерол;
12. антибактеріальні препарати природного походження – натрію уснінат, новоіманін, хлорофіліпт, ектерицид, евкалімін, поліфепан [7, 8].

Декаметоксин є антисептичним засобом групи бісчетвертинних амонієвих сполук. Виявляє широкий спектр протимікробної дії щодо гноєтворних коків (зокрема стафілококів, резистентних до багатьох антибіотиків), ентеробактерій, включно з псевдомонадами, спороутворювальних мікроорганізмів, найпростіших, дріжджоподібних грибів, дерматоміцетів, вірусів. Діє бактерицидно, спороцидно, фунгіцидно. Має лізосомотропні властивості, завдяки чому може втручатись у процес репродукції вірусу в клітині. Властивості декаметоксину як катіонної поверхнево-активної речовини впливають на найбільш ранні етапи взаємодії вірусу з клітиною хазяїна. Це призводить до гальмування процесу вірусної репродукції. У дослідженні Грідіної Т. Л. доведено, що декаметоксин гальмував репродукцію вірусу простого герпесу (ВПГ) 1 типу [10, 21].

Виходячи з наведеного вище, комбіноване використання декількох активних субстанцій в одній лікарській формі дозволить комплексно впливати на різні ланки патогенезу хвороби і, тим самим, прискорювати процес одужання хворого.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено аналіз даних літератури щодо актуальності проблеми існування і розповсюдження герпесвірусної інфекції на сьогодні.
2. Охарактеризовано особливості перебігу герпесвірусних хвороб.
3. Розглянуто загальні принципи та особливості фармакотерапії герпесвірусних захворювань.
4. Перспективи поєднання противірусних та антимікробних засобів в терапії герпесвірусної інфекції.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

Діючі речовини

Ацикловір (ДФУ 2.0, С. 75), $C_8H_{11}N_5O_3$, М.м. 225,21. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мало розчинний у воді, мало розчинний у 96 % етанолі. Розчиняється в розведених розчинах мінеральних кислот і гідроксидів лужних металів. Ацикловір містить не менше 98,5 % і не більше 101,0 % 2-аміно-9-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,9-дегідро-6Н-пурин-6-ону, у перерахунку на безводну речовину. Виробник – фірма «TEVA Pharmaceutical and Chemical (Hangzhou) Co., Ltd», Китай.

Декаметоксин 1,10-декаметилен-біс (N,N-диметил-ментоксикарбонілметил)-амонію діхлорид. Білий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом. Легко розчинний у воді. Являється бісчетвертичною амонієвою сполукою. Синтетичний антисептик та протигрибковий препарат для місцевого застосування. Виробник – фірма «Shandong Lekanksin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

Допоміжні речовини

Пропіленгліколь (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 563). Добре змішується з водою, етанолом 96 % та з більшістю органічних розчинників. Має густину – 1,0351,037 г/см³, температура кипіння не менше 95,0°C.

Гліцерин (ДФУ, 2-е вид., 2014р., Т. 2, С. 162). – прозора, безбарвна (або майже безбарвна), в'язка та масляниста на дотик рідина із вираженими гігроскопічними властивостями. Добре змішується з водою, етанолом 96 %, мало розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в жирних та ефірних оліях. Температура кипіння 290°C.

Етанол 96 % (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 233) – прозора, безбарвна, летка, гігроскопічна, легкозаймиста рідина з характерним запахом. Етанол

кипить при температурі близько 78°C. Добре змішується з водою та метиленхлоридом.

Вода очищена (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 129) – прозора, безбарвна, без запаху та смаку рідина.

Кукурудзяна олія (ДФУ 1.2, с. 546-547) має приємні запах і смак. Колір – від світло-жовтого до червонувато-коричневого. Температура застигання від –10 до –15 °С, йодне число 117–123.

Макрогол 400 (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 424) – прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна, гігроскопічна рідина. Змішується з водою, дуже легко розчинний в етанолі 96 %, ацетоні та метиленхлориді, практично не розчинний у жирних оліях та мінеральних маслах.

Триетаноламін (Ph. Eur. 9.5, Р. 3849 (*Trolaminum*)) – прозора, в'язка, безбарвна або блідо-жовтого кольору гігроскопічна рідина, зі слабким запахом аміаку. Триетаноламін добре змішується з водою та етанолом 96 %, розчинний в метиленхлориді.

Вазелінова олія (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 110) – безбарвна, прозора, масляниста рідина. Практично не розчинна у воді, мало розчинна в етанолі, добре змішується з рослинними оліями (крім касторової). Відносна густина від 0,875 до 0,890; в'язкість від 110 мПа·с до 230 мПа·с.

Емульгатор Т-2 (ТУ У 22942814.001-2001, *Emulgens T-2*) – тверда воскоподібна маса від світло-жовтого до світло-коричневого кольору, що плавиться при температурі 46-50°C. Суміш ефірів полігліцерину та вищих жирних кислот.

Вазелін (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 109) – напівпрозора, біла або майже білого кольору маса, м'яка на дотик, яка при денному світлі у розплавленому вигляді проявляє флуоресцентні властивості. Практично не розчинний у воді, етанолі та гліцерині, мало розчинний у метиленхлориді, розчинний у хлороформі, ефірі та гексані.

Гідроксиетилцелюлоза (ЄФ с. 2102-2103, монографія Hydroxyethyl cellulose) – жовто-білий, сіро-білий, білий порошок або гранули, розчинний у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину.

Емульгатор № 1 (ТФС 42-209-1043-99, *LanetteSX (Cognis)*) – суміш жирних високомолекулярних спиртів (цетилового і стеарилового) та натрієвих солей сульфатних етерів цих спиртів. Являє собою речовину у вигляді лусочок білого кольору зі слабким специфічним запахом. Практично не розчинний у воді, легко розчинний в жирах, розчинний в ефірі і хлороформі.

Карбопол 934 (European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) – білий порошок. рН 0,5 % водного розчину становить 2,7-3,5.

Проксанол 268 (ТУ У 6-00205601.087-96) – воскоподібна речовина або лусочки від білого до кремового кольору зі слабким характерним запахом. Легко розчинний у воді, етанолі 96 %, хлороформі.

Парафін (ГОСТ 23683-89) – застосовують у фармацевтичній промисловості як структуроутворювач. Являє собою кристалічну масу білого кольору, температура плавлення не нижче 54 °С.

2.2 Методи досліджень

Реологічні дослідження

Вивчення структурно-механічних властивостей проводили методом ротаційної віскозиметрії за допомогою віскозиметра «Муг V2-R» фірми Viscotech (Іспанія) за методикою ДФУ 1.0 (с. 24).

Мікроскопічні дослідження

Для проведення мікроскопічного аналізу використовували лабораторний мікроскоп «Konus-Akademy» з відеокамерою ScopeTek DCM510. Програмне забезпечення ScopePhoto™ (version 3.0.12.498) використовували для візуалізації отриманих зображень.

Визначення осмотичної активності

Осмотичні дослідження мазі проводили за допомогою методу діалізу крізь напівпрониклу мембрану.

Визначення величини рН водних витяжок мазей

Величину рН одержаної водної дисперсії мазі визначали потенціометрично.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. У розділі представлено об'єкти досліджень – діючі та допоміжні речовини, які були використані при виконанні експерименту, та їх властивості.

2. Наведено методи фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень, які були застосовані в ході розробки складу мазі протівірусної дії.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ МАЗІ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ

На сьогодні особливий інтерес представляє ринок лікарських препаратів як один із секторів у світовій економіці, який найбільш динамічно розвивається.

Початок 2020 р. показав, що однією з основних загроз для життя і здоров'я людства є захворювання вірусної етіології. Опис та аналіз структури ринку, асортименту противірусних лікарських препаратів стало очевидною необхідністю для своєчасного і раціонального прийняття рішення щодо забезпечення населення лікарськими препаратами. Необхідний постійний моніторинг ринку противірусних препаратів з метою побудови асортиментного профілю їхньої доступності. Таким чином, вивчення стану цільового і локального сегментів фармацевтичного ринку противірусних лікарських засобів дає можливість підтвердити або спростувати факт недостатньої доступності противірусних препаратів для населення і допомагає визначати основні стратегічні напрямки розвитку фармацевтичного ринку досліджуваної групи препаратів.

3.1. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку препаратів протигерпетичної дії

Пацієнти і лікарі повинні мати можливість обирати засіб лікування для лікування з урахуванням ефективності і безпечності препарату, місця ураження і застосування, а також фінансових спроможностей хворого.

Метою даного дослідження є аналіз асортименту лікарських препаратів для лікування герпесвірусних захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України.

Дослідження асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусної інфекції проводили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та довідником Компендіум on-line. Проводили аналіз наявної інформації за лікарськими формами, країнами-виробниками та комбінацією діючих речовин [11].

За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 2022 рік на вітчизняному ринку існує в наявності близько 80 найменувань лікарських препаратів для терапії герпесвірусних хвороб (табл. 3.1 - 3.2.).

Таблиця 3.1

Асортимент лікарських препаратів для лікування герпесвірусних захворювань, що виробляються фармацевтичними підприємствами України

Назва торгового найменування	Виробник
<i>Таблетки</i>	
Ацикловір-АСТРАФАРМ	ТОВ «АСТРАФАРМ
Ацикловір-ФАРМАК	ПАТ «Фармак»
Ацикловір-Дарниця	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Ацикловір	ПрАТ «Лекхім-Харків»
Герпевір	ПАТ «Київмедпрепарат»
Валавір	ПАТ «Фармак»
Вальтровір	ПАТ «Київмедпрепарат»
Гропівірін	ПАТ «Фармак»
Новірін	АТ «Київський вітамінний завод»
Гроприм	ТОВ «АСТРАФАРМ»
Аміксин®ІС	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ»
Амізон	ПАТ «Фармак»

Еребра	ПрАТ «Технолог»
<i>Сирони</i>	
Неопринозин	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»
Новірин	АТ «Київський вітамінний завод»
Флавозід	ПАТ «Фармак»
<i>Капсули</i>	
Нуклекс	ТОВ «Фарма Старт»
<i>Краплі</i>	
Протефлазід	ТОВ «НВК «Екофарм»
<i>Порошки</i>	
Герпевір	ПАТ «Київмедпрепарат»
<i>Мазі, креми</i>	
Мазь Герпевір	ПАТ «Київмедпрепарат»
Крем Агерп	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»

Таблиця 3.2

**Асортимент лікарських препаратів для лікування герпесвірусних
захворювань, що виробляються за кордоном**

Назва торгового найменування	Виробник
<i>Таблетки</i>	
Зовіракс [™]	ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща
Вальтрекс [™]	ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща
Гевіран	Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А., Польща
Гропрінозин [®]	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща

Ацик [®] »	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина
Ацикловір Стада	СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина
Віролекс	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
Медовір	Медокемі ЛТД, Кіпр
Валцик	Фармасайнс Інк., Канада
Ізопринозин	АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина
<i>Сиропи</i>	
Гропрінозин [®] -Ріхтер	Гедеон Ріхтер Румунія А.Т., Румунія
Неопринозин	ТОВ «Афлофарм Фармація Польська», Польща
Нормомед	АВС Фармачеутічі С.п.А., Італія
<i>Порошки</i>	
Віролекс	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
Медовір	Медокемі ЛТД, Кіпр
<i>Ліофілізат для виготовлення розчинів для інфузій</i>	
Зовіракс	ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А., Італія
<i>Креми</i>	
Ацик [®]	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина
Ацикlostад	СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина
Віролекс	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
Зовіракс [™]	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія

На рис. 3.1. наведено аналіз асортименту протівірусних лікарських препаратів за формами випуску.

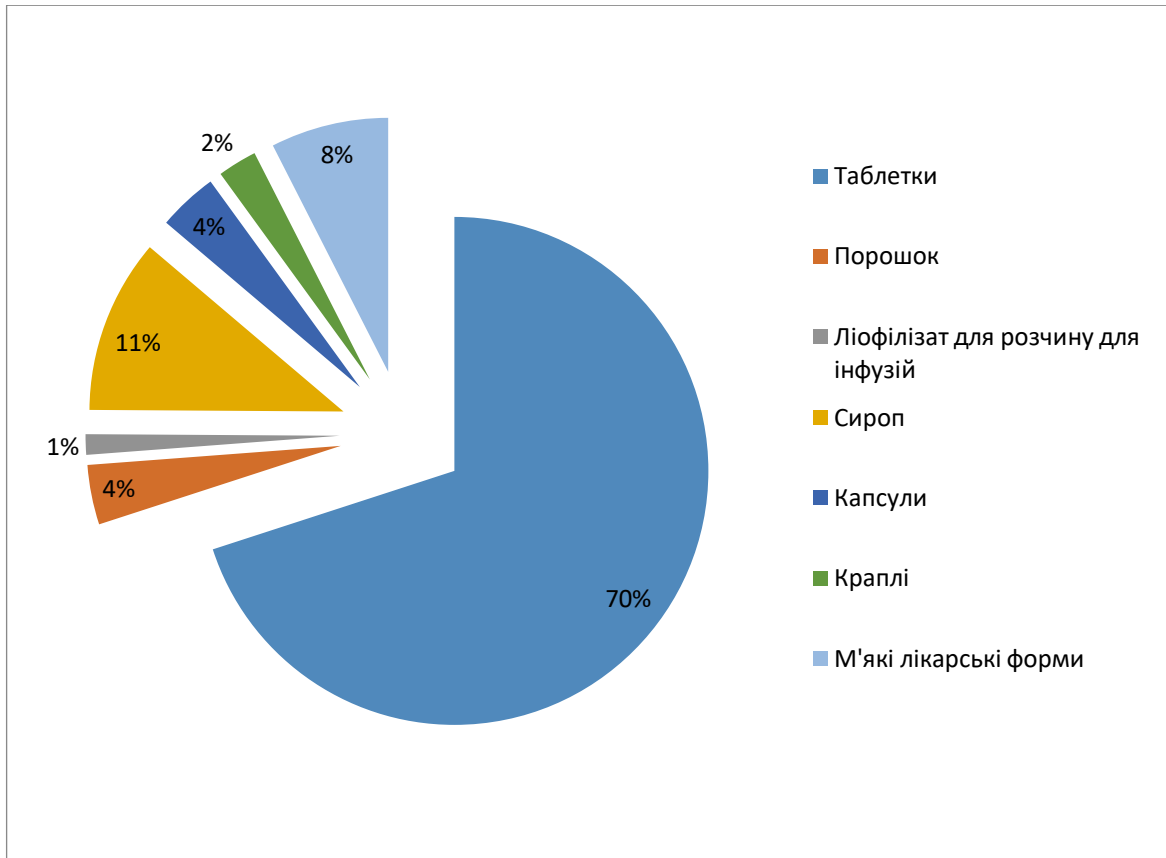


Рисунок 3.1 Поділ препаратів для терапії вірусних хвороб за лікарськими формами

З рисунку 3.1 видно, що таблетки є найбільш розповсюдженою лікарською формою і складають 70 % від загального обсягу препаратів протигерпетичної дії. Також наявні сиропи (11 %), лікарські форми у вигляді порошків та капсул по 4 %. Краплі складають 2 % від загальної кількості препаратів, ліофілізат для розчину для виготовлення інфузій – 1 %. У досліджуваній групі препаратів відсоток м'яких лікарських форм становить 8 %, у формі крему – 6 % і мазі – 2 % відповідно.

Аналіз дослідження асортименту препаратів протигерпетичного напрямку за країнами-виробниками (рис. 3.2) показав, що перше місце належить Україні; кількість препаратів складає 51 %. Фармацевтичні підприємства Німеччини постачають 14 %, Польщі 12 %. Пропозиції також

надходять з таких країн, як Угорщина (5 %), Словенія (6 %), Кіпр (5 %), Італія (4 %), Канада, Велика Британія та Румунія – по 1 %.

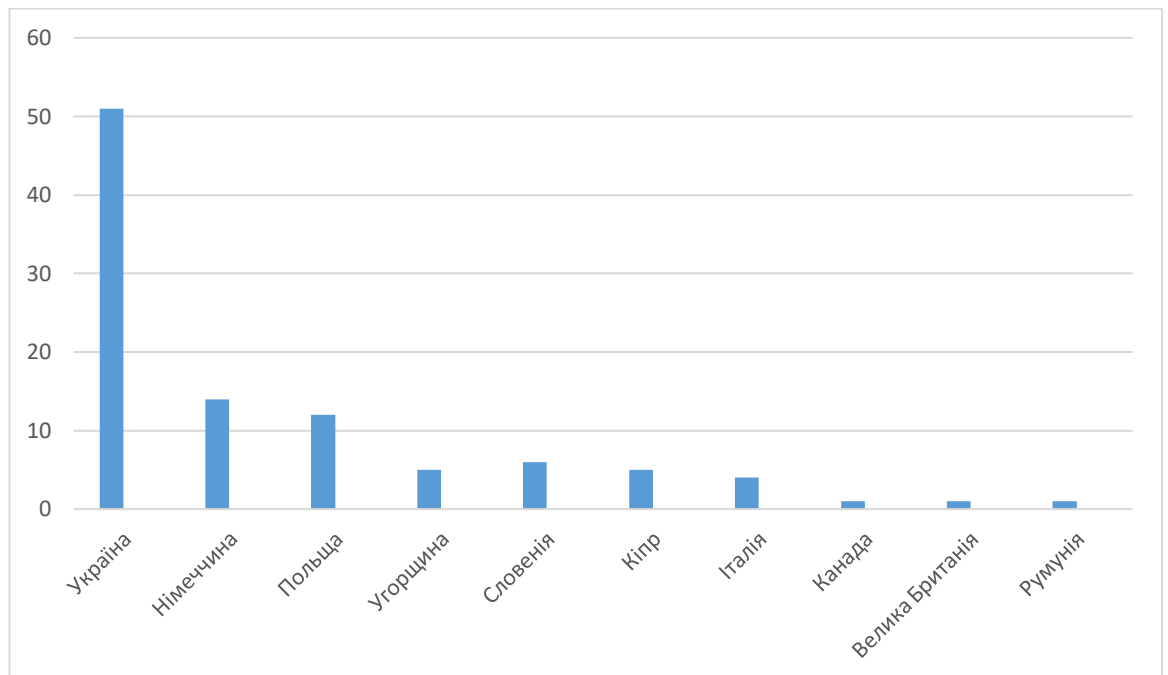


Рисунок 3.2 Розподіл препаратів для терапії вірусних хвороб за країнами-виробниками

За результатами проведеного аналізу асортименту лікарських засобів за комбінацією діючих речовин стверджено, що однокомпонентні препарати складають 94 %, лікарські засоби, що мають у своєму складі комбінацію діючих речовин, складають незначний відсоток – 6 % (всі вони є препаратами вітчизняного виробництва) («Флавозід®» (ПАТ «Фармак»), «Протефлазид®» (ТОВ «НВК «Екофарм»)) (рис. 3.3).

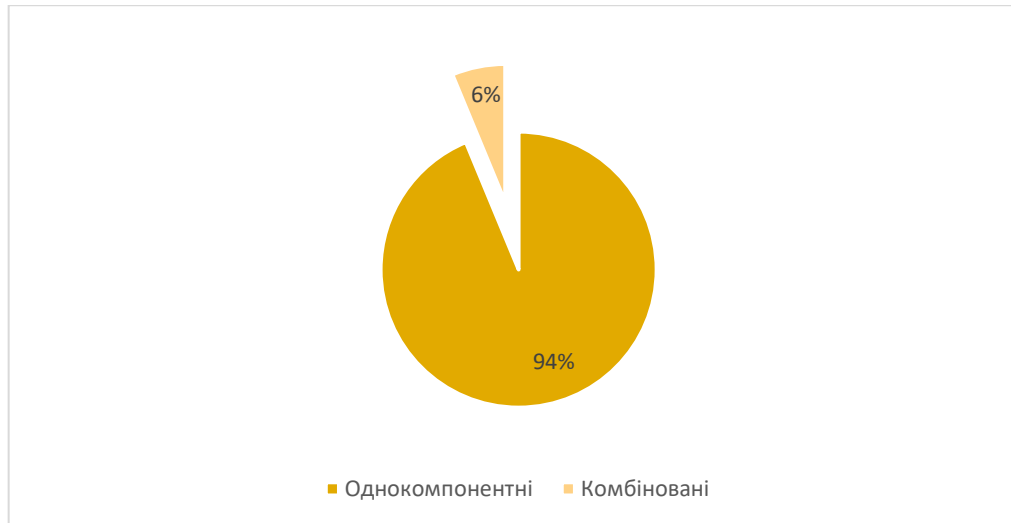


Рисунок 3.3 Результати розбору асортименту лікарських засобів для терапії герпесвірусних хвороб за комбінацією діючих речовин

Проведений маркетинговий аналіз ринку препаратів для лікування герпесвірусних хвороб дозволив розробити асортиментний контур сегмента українського фармацевтичного ринку лікарських засобів вищезазначеної дії, представлений на рисунку 3.4.

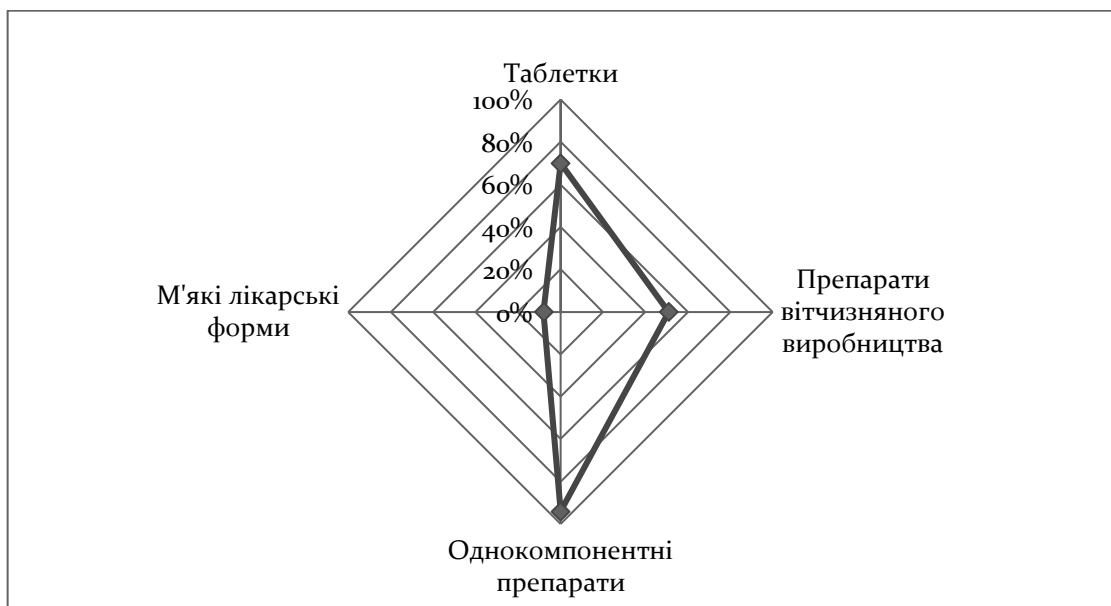


Рисунок 3.4 Макроконтур препаратів протигерпетичної дії фармацевтичного ринку України

Побудований макроконтур демонструє, що таблетки є найбільш поширеною лікарською формою в лікуванні герпесвірусних хвороб і складають 70 % від загальної кількості препаратів, 51 % з яких випускається промисловістю України. Проведши аналіз асортименту лікарських засобів за складом діючих речовин, встановлено, що однокомпонентні препарати створюють 94 % препаратів; засоби у м'яких лікарських формах складають лише 8 %.

Виходячи з наведеного, підсумки проведеного аналізу асортименту протигерпетичних засобів на фармацевтичному ринку України вказують на відкриту нестачу ліків у формі мазей; переважну кількість складають однокомпонентні препарати. Результатом проведених досліджень є твердження про безсумнівну актуальність розробки складу саме комбінованої м'якої лікарської форми для усунення симптомів герпесвірусних захворювань та перспективність розвитку наукового пошуку даного спрямування.

3.2. Вивчення фізико-хімічних характеристик діючих речовин

Дослідження фізико-хімічних властивостей і технологічних особливостей діючих речовин безпосередньо впливає на параметри технологічного процесу. Виробництво якісних препаратів потребує всебічного підходу до способу уведення активних інгредієнтів в основу.

Швидкість вивільнення діючих речовин з лікарської форми, усмоктування і їх біотрансформація в організмі знаходиться у прямій залежності від рівня і швидкості розчинення фармацевтичної субстанції. Зменшення розміру частинок субстанції сприяє підвищенню розчинності. Отже, важливим є дослідження розчинності діючих речовин та їх мікроскопічного аналізу.

Мікроскопічний аналіз проводили, використовуючи можливості лабораторного мікроскопа «Konus-Akademy». Показники розчинності діючих

речовин говорять про її залежність від виду розчинника (при температурі $20\pm 5^\circ\text{C}$). Результати експерименту наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розчинність діючих речовин

Розчинник	Розчинність	
	Декаметоксин	Ацикловір
Гліцерин	розчинний (1:15)	дуже мало розчинний (1:7000)
Макрогол-400	мало розчинний (1:700)	дуже мало розчинний (1:8000)
Олія кукурудзяна	практично не розчинний (1:12000)	дуже мало розчинний (1:5000)
Пропіленгліколь	розчинний (1:8)	мало розчинний (1:600)
Етанол 96 %	дуже легко розчинний (1:1)	дуже мало розчинний (1:6000)
Вода очищена	легко розчинний (1:5)	мало розчинний (1:500)

Розчинність декаметоксину збільшується в ряду олія кукурудзяна – макрогол-400 – пропіленгліколь (ПГ) – гліцерин – вода очищена – етанол 96 %. Ацикловір дуже мало розчинний в гліцерині, макроголі-400, олії кукурудзяній, етанолі 96 % та мало розчинний в ПГ і воді очищеній.

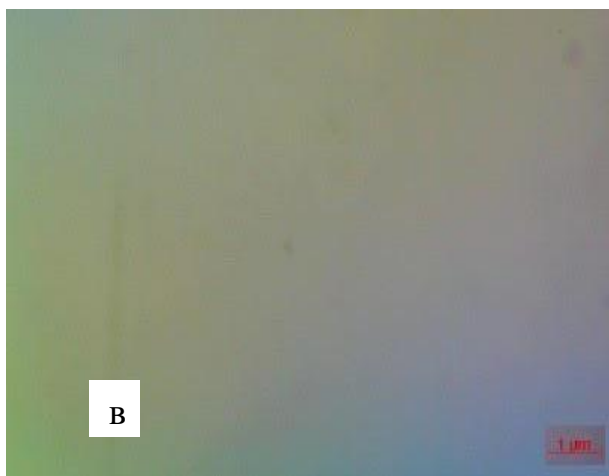
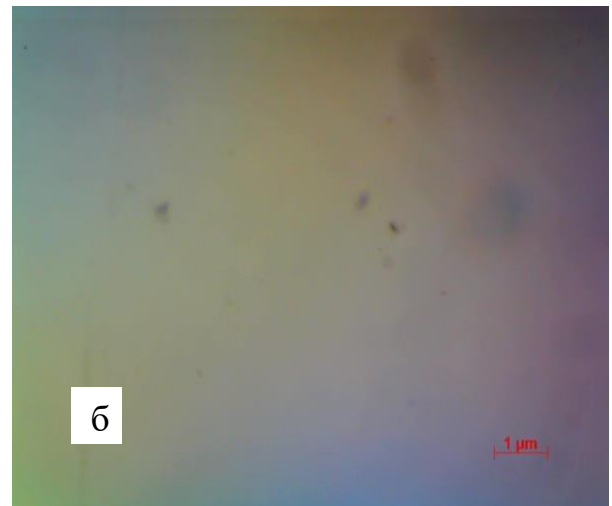
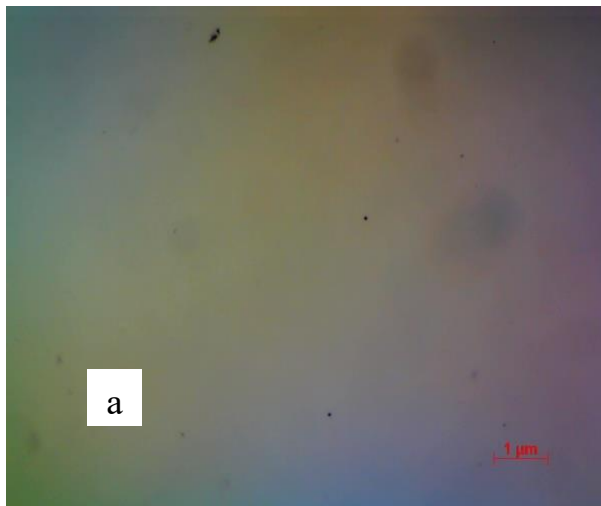
Оптимальний розмір частинок діючих речовин забезпечує належні властивості готового лікарського препарату.

З метою проведення досліджень розчинності декаметоксину мікроскопічним методом були виготовлені його зразки з розчинниками у співвідношенні 1:5. Результати досліджень свідчать, що розмір частинок порошку декаметоксину коливається від 0,01 до 3,5 мкм (рис. 3.5).

Результати мікроскопічних досліджень субстанції декаметоксину у воді очищеній (рис. 3.5 а) та етанолі 96 % (рис. 3.5 б) показали, що субстанція являє собою дрібнодисперсний порошок з розміром частинок 0,01 мкм. В пропіленгліколі розмір частинок становить 0,2-0,3 мкм (рис. 3.5 в).

Розмір частинок у гліцерині становить 0,2-0,7 мкм (рис. 3.5 г), у макроголі-400 – 0,4-0,9 мкм (рис. 3.5 д). Найбільший розмір частинок порошку (3,0-3,5 мкм) спостерігається в олії кукурудзяній (рис. 3.5 е).

Як видно з рисунку, розмір частинок збільшується в ряду вода очищена – етанол 96 % – пропіленгліколь – гліцерин – макрогол-400 – олія кукурудзяна.



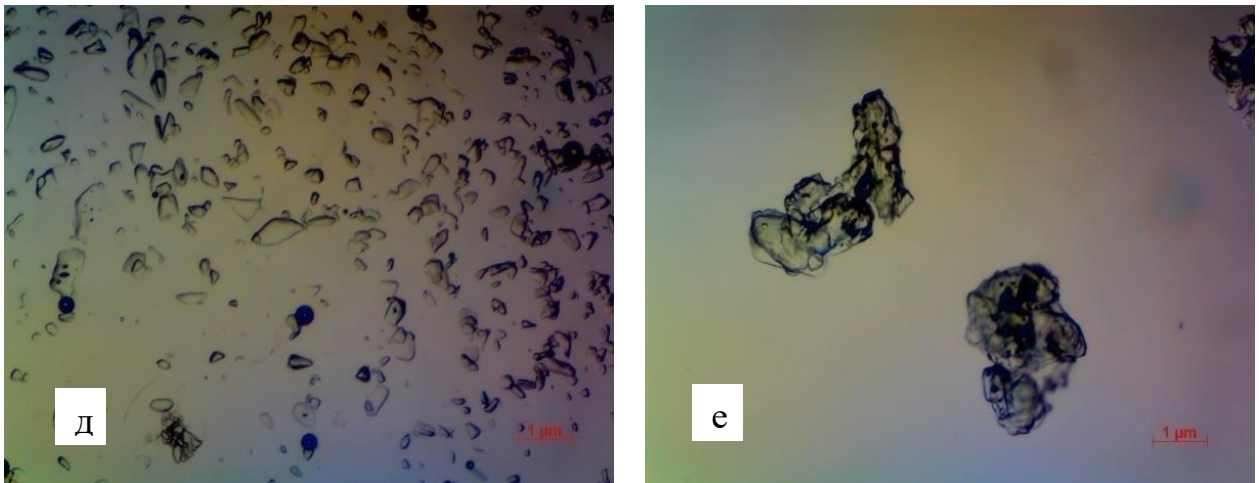
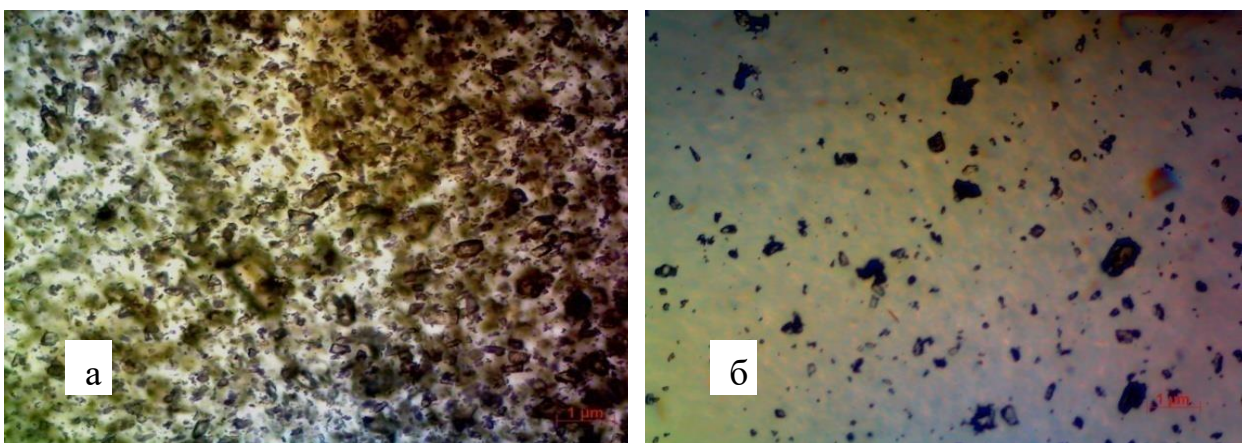


Рисунок 3.5. Мікрофотографії декаметоксину в розчинниках: а – вода очищена; б – етанол 96 %; в – пропіленгліколь; г – гліцерин; д – макрогол-400; е – олія кукурудзяна.

Результати аналізу розчинності декаметоксину в вищенаведених розчинниках для подальших досліджень дозволили обрати пропіленгліколь в якості розчинника декаметоксину у співвідношенні 1:8.

З метою дослідження розчинності ацикловіру мікроскопічним методом готували зразки ацикловіру з розчинниками у співвідношенні 1:5. Результати експерименту показали: розмір частинок субстанції ацикловір знаходиться в межах 0,3 - 1,3 мкм (рис. 3.6).



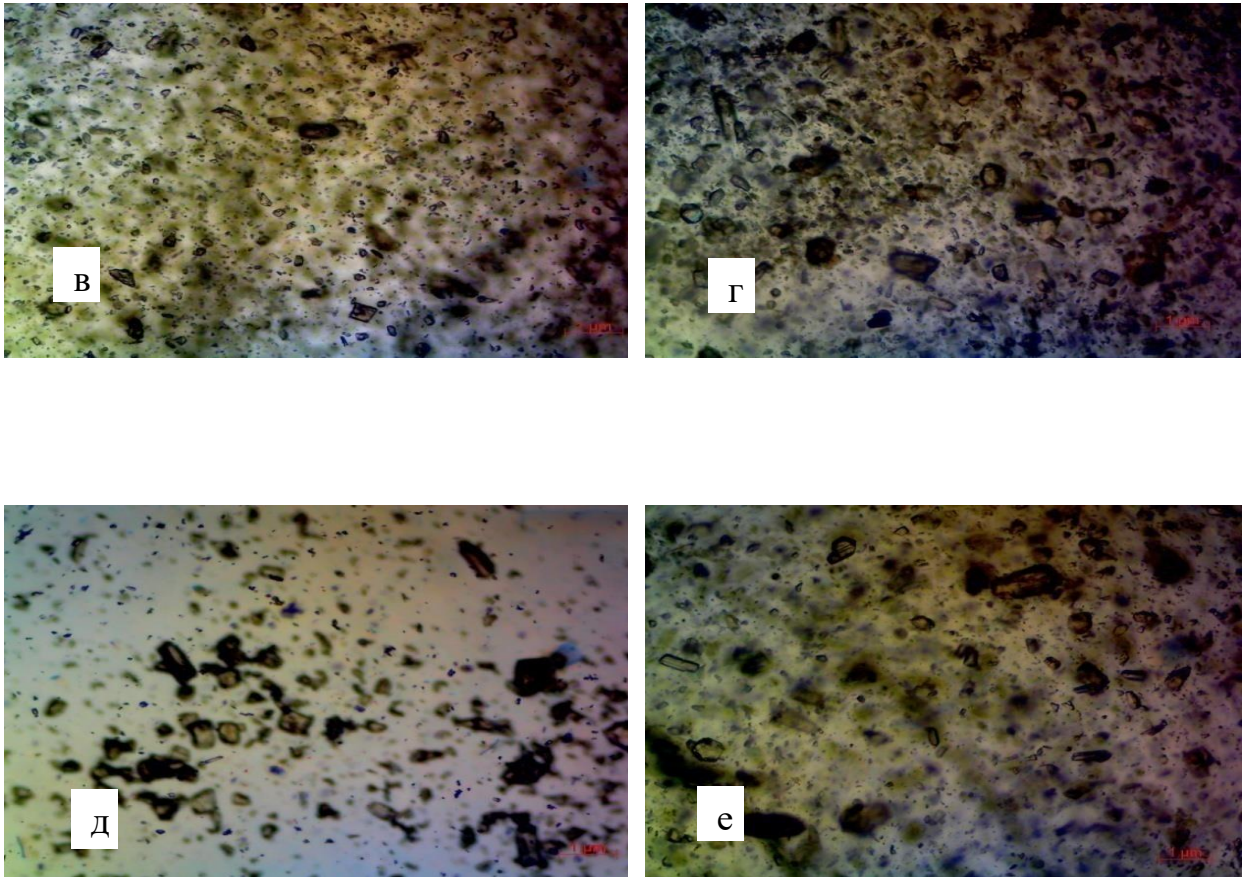


Рисунок 3.6 Мікрофотографії ацикловіру в розчинниках: а – олія кукурудзяна; б – вода очищена; в – пропіленгліколь; г – макрогол-400; д – етанол 96 %; е – гліцерин.

З олією кукурудзяною та водою очищеною спостерігається найменший розмір частинок субстанції ацикловіру (0,3-0,5 мкм) та (0,3-0,7 мкм) відповідно (рис. 3.6). В пропіленгліколі та макроголі-400 розмір частинок знаходиться в межах від 0,4-0,7 мкм до 0,4-1,0 мкм.

В етанолі 96 % (рис. 3.6 д) та гліцерині (рис. 3.6 е) частинки приблизно однакового розміру (0,5-1,0 мкм та 0,5-1,3 мкм). За результатами проведених досліджень встановлено, що найбільш рівномірно частинки розподіляються в олії кукурудзяній, воді очищеній та пропіленгліколі.

3.3 Вивчення структурно-механічних властивостей зразків мазевих основ

На сьогодні проведення реологічних досліджень є невід'ємною частиною розробки нової м'якої лікарської форми.

Природа діючих речовин, рівень гомогенізації системи, кількісне співвідношення компонентів лікарської форми, молекулярна маса (довжина молекулярних ланцюгів), температура – все це впливає на реологічні характеристики дисперсних систем [16, 22].

З підвищенням температури в'язкість мазі зменшується. Це відбивається на процесах гомогенізації, фасуванні, а також впливає на встановлення умов зберігання та транспортування. Також реологічні характеристики враховуються при виборі технологічного обладнання для виробництва мазі.

Реологія мазі має безпосередній вплив на її споживчі властивості (зовнішній вигляд, нанесення на шкіру та слизові оболонки, екструзію з туб), а також терапевтичну активність препарату [9].

З метою вибору маzewої основи були досліджені зразки різного складу, які найчастіше використовуються в сучасній фармацевтичній практиці. В таблиці 3.4 наведено склад модельних зразків мазевих основ.

Таблиця 3.4

Склад модельних основ

Компоненти	Номери основ / вміст компонентів, г							
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8
ПГ	24,0	-	10,0	-	-	10,0	-	-
Проксанол-268	54,0	-	-	-	-	-	-	-
Макрогол-400	22,0	-	10,0	-	12,0	10,0	-	-
Олія вазелінова	-	85,0	-	-	25,0	-	5,2	-
Парафін	-	15,0	-	-	-	-	-	-

СЦС	-	-		-	25,0	-	-	-
Полісорбат-80	-	-		-	2,0	-	-	-
Карбопол 934	-	-	1,5	-	-	-	-	-
Триетаноламін	-	-	1,5	-	-	-	-	-
Олія кукурудзяна	-	-	10,0	20,0	-	-	-	-
Емульгатор № 1	-	-	6,0	6,0	-	-	-	-
Aristoflex AVC	-	-	-	2,0	-	-	-	-
Вазелін	-	-	-	-	-	55,0	93,6	-
Емульгатор Т-2	-	-	-	-	-	10,0	-	-
Ізопропілміристан	-	-	-	-	-	-	1,2	-
Гідроксиетилцелюлоза	-	-	-	-	-	-	-	2
Вода очищена до	-	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0

З метою дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків були побудовані реограми плинину (рис. 3.7).

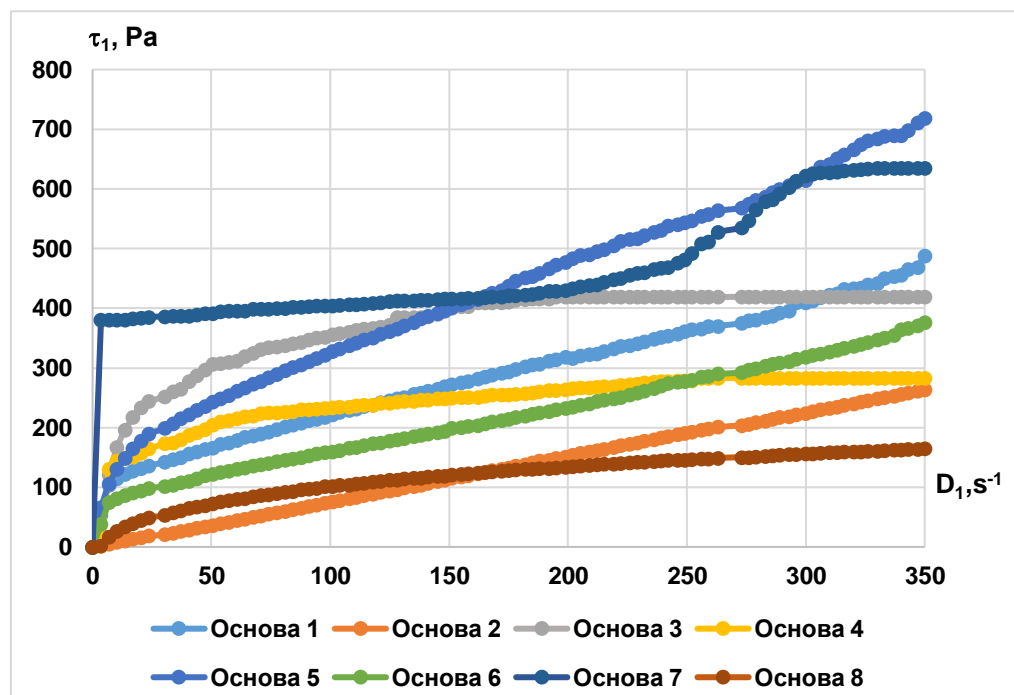


Рисунок 3.7 Реограми плинину зразків мазевих основ

Як видно з рисунку, реологічна поведінка зразків залежить від складу маzewої основи. Зразки виявляють псевдопластичний тип плинину, їх в'язкість зменшується не пропорційно від збільшення швидкості зсуву.

Проведення експерименту передбачає покрокове збільшення швидкості руйнування дисперсної системи. Рух системи відображається у поступовому збільшенні швидкості та у висхідній кривій та наступному зменшенні швидкості із тим же кроком; плин системи при цьому описується низхідною кривою.

Досліджувані мазеві основи являються тиксотропними, про що свідчить їхній різний ступінь відновлення – площа поверхні між висхідною та низхідною кривою говорить про тиксотропність системи і про здатність до відновлення. Чим площа петлі гістерезиса менша, з однієї сторони, тим система швидше відновлюється. Це є дуже важливим фактором у процесі виробництва і говорить про відновлюваність мазі після технологічного процесу обробки. З іншої сторони – чим площа петлі гістерезиса більша, тим система легше розподіляється по поверхні і на більшу площу поверхні, а це є важливим споживчим показником якості.

Отже, результати проведених реологічних досліджень довели, що зразок № 2, на основі парафіну та олії вазелінової, має стабільний однорідний потік на всьому діапазоні швидкостей зсуву, а система легко піддається рушійній силі.

На підставі даних літератури в ході лікування герпесвірусних захворювань бажано використання м'яких лікарських препаратів, виготовлених на гідрофобних основах. Це пов'язано з їхньою здатністю довгий час утримуватись на поверхні шкіри та слизових оболонок, не змиватись біологічними рідинами організму і водою. Також ці препарати не володіють високою осмотичною активністю, пом'якшують шкіру і захищають її від пересушування. В доповнення до цього, згідно даних літератури більшість м'яких лікарських засобів для терапії герпесвірусних захворювань виготовляють на гідрофобних основах: 5 % крем «Віролекс»,

5% крем «Ацик[®]», 5 % крем «Зовіракс», 5 % крем «Агерп», 5 % крем «Ациклостад».

Виходячи з вищенаведеного, для подальших досліджень з розробки складу мазі противірусної дії обрано зразок мазевої основи № 2.

На підставі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обґрунтовано склад мазі противірусної дії:

Речовина	Вміст, г
Ацикловір	5,0
Декаметоксин	0,5
Олія вазелінова	77,0
Парафін	13,5
ПГ	4,0

3.4 Вивчення осмотичної активності мазі

Осмотичні властивості лікарського засобу – фактор, який забезпечує абсорбцію та необхідні умови для лікування пошкодженої поверхні тканин.

Для дослідження осмотичних властивостей використовували метод діалізу крізь напівпроникну мембрану з подальшим визначенням абсорбованої води гравіметричним методом. Результати проведених досліджень представлено на рис. 3.8.

Як видно з рисунку, маса камери з препаратом збільшується через:

- 0,5 год на 2,9 %;
- 1 год – 6,0 %;
- 2 год – 9,5 %;
- 3 год – 10,0 %;
- 4 год – 10,8 %;
- 5 год – 11,9 %;
- 6 год – 13,4 %;
- 8 год – 15,0 %.

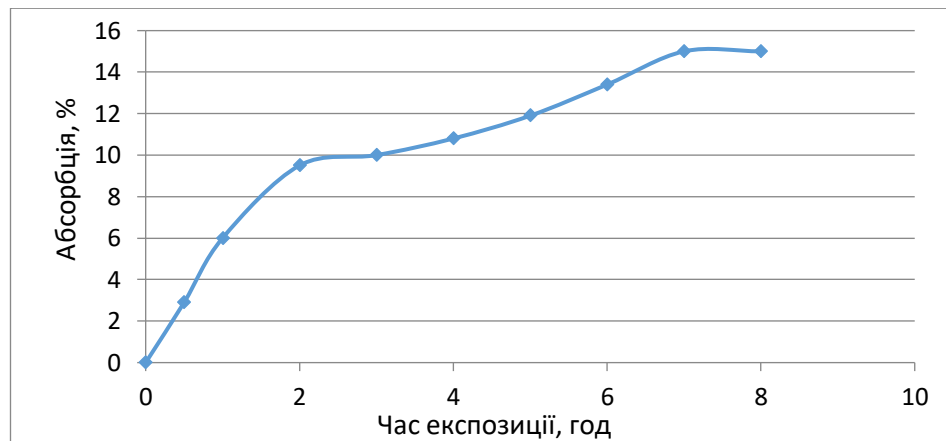


Рисунок 3.8 Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу

Отже, можна зробити висновок, що мазь володіє малою осмотичною активністю; абсорбція води відбувається помірно (15,0 % протягом 8 год).

3.5 Розробка технології мазі противірусної дії

За даними літератури ацикловір – термостабільна речовина, яка не змінює хімічну структуру до 160 °С. Температура плавлення декаметоксина знаходиться в межах 163 – 168 °С. Процес розкладу олії вазелінової відбувається при 210 °С. Парафін плавиться за температури 64,7 °С. Пропіленгліколь – термостабільна речовина, яка не розкладається при використанні загальноприйнятих температурних режимів виготовлення маzewої основи [5, 20].

Таким чином, температурний режим 65 °С для виробництва мазі є оптимальним. При даній температурі не буде відбуватися незворотних змін діючих і допоміжних речовин, а також надмірного перегрівання системи.

Технологічний процес виробництва мазі складається з 9 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Відбувається проходження входного контролю якості діючими речовинами та допоміжними речовинами. В збірники послідовно відважують всі компоненти і передають на стадії 2, 3, 4 та 5 в щільно закритих ємкостях.

Стадія 2. Приготування маzewої основи.

У проміжний реактор відважують олію вазелінову та парафін, сплавляють при температурі 65 °С при перемішуванні за допомогою скребкової та лопатевої мішалок (швидкість обертання 45 об/хв) до отримання однорідної маси.

Стадія 3. Введення ацикловіру до маzewої основи.

Відважений на вагах ацикловір додають до маzewої основи. Масу нагрівають до температури 65 °С, перемішують скребковою та лопатевою мішалками зі швидкістю обертання 45 об/хв.

Стадія 4. Розчинення декаметоксину в пропіленгліколі.

В реакторі відважений на вагах декаметоксин розчиняють в пропіленгліколі. Отриману масу нагрівають до температури 65 °С, перемішують за допомогою скребкової та лопатевої мішалок зі швидкістю обертання 45 об/хв. Повноту розчинення декаметоксину контролюють візуально.

Стадія 5. Введення розчину декаметоксину в маzewу основу.

У реактор-гомогенізатор завантажують маzewу основу з ацикловіром, розчин декаметоксину в пропіленгліколі зі стадії 4. Температура в реакторі підтримується 65°С. Масу перемішують за допомогою мішалки, швидкість обертання 45 об/хв.

Стадія 6. Гомогенізація та охолодження мазі.

Гомогенізація мазі відбувається за допомогою скребкової, лопатевої та турбінної мішалок протягом 5 хв (частота обертання турбінної мішалки 1500 об/хв, скребкової та лопатевої – 60-80 об/хв.) при умовах дотримання вакуума 0,05-0,06 МПа.

Наступним кроком є охолодження мазі до температури 25°С за

допомогою води, яку подають у рубашку реактора-гомогенізатора, при постійному перемішуванні скребковою й лопатевою мішалками.

Для проведення контролю якості проміжної продукції відбирають пробу. Після отримання позитивних результатів про відповідність показникам якості мазь відвантажують у збірник за допомогою стислого повітря під тиском 0,5-0,7 МПа.

Стадія 7. Фасування мазі в туби.

При температурі 20-30°C мазь порціями транспортують в бункер тубонаповнюючого автомата, дозують по 5 г у туби. Періодично на вагах здійснюють контроль маси мазі, що фасують.

Стадія 8. Пакування туб у пачки.

У пачку з картону поміщають кожну тубу разом з листком-укладкою.

Стадія 9. Пакування пачок у групову тару.

Препарат, що у пачках, упаковують у групове пакування (у коробки).

Виробництво мазі проводиться у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

Блок-схема технологічного процесу виробництва мазі противірусної дії наведена на рис. 3.9.

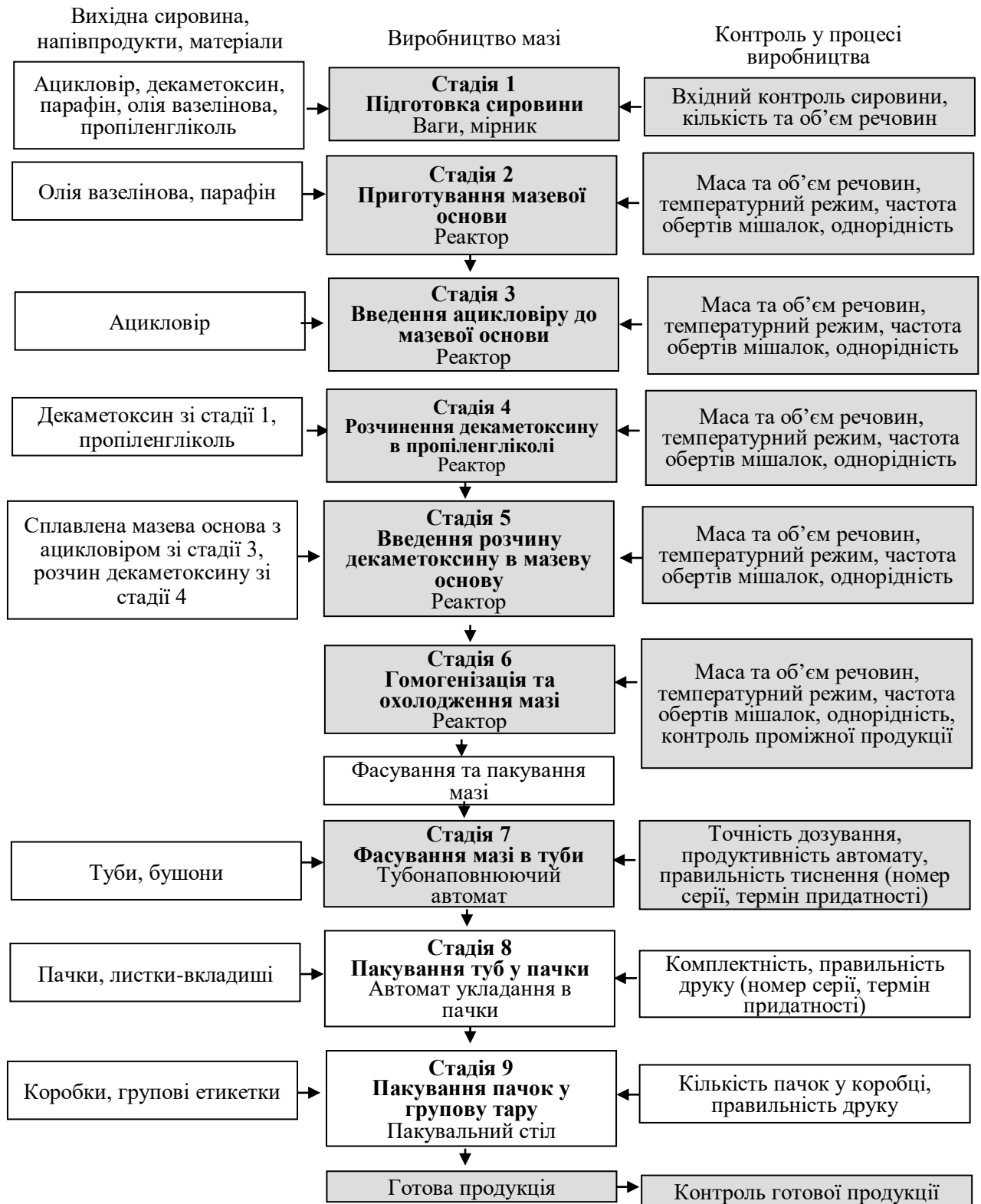


Рисунок 3.9 Схема технологічного процесу виробництва мазі противірусної дії

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено маркетинговий аналіз наявних лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань на фармацевтичному ринку України. Результати досліджень показали, що лікарські форми у вигляді таблеток складають 70 %; препаратів виробництва України – 51 %; 94 % препаратів є однокомпонентними; 8 % від загальної кількості протигерпетичних препаратів складають м'які лікарські форми.

2. В ході дослідження розчинності діючих субстанцій встановлено, що порошок декаметоксину розчинний в більшості розчинниках; ацикловір дуже мало розчинний в більшості розчинників. Розмір частинок субстанції декаметоксин в різних розчинниках коливається в межах 0,01 – 3,5 мкм, а розмір частинок субстанції ацикловір становить 0,3 – 1,3 мкм.

3. Проведено дослідження структурно-механічних характеристик основ, за результатами яких обрано склад маzewої основи – олія вазелінова та парафін.

4. Здійнено експеримент з дослідження осмотичної активності розробленого складу мазі. Результати показали, що мазь помірно абсорбує воду (15,0 % протягом 8 год), тобто володіє малою осмотичною активністю.

5. На підставі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обгрунтовано склад і технологію та складено технологічну схему виробництва мазі протівірусної дії.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз та узагальнено дані літературних джерел щодо актуальності розробки складу нового комбінованого засобу противірусної дії. Розглянуто класифікацію герпесвірусів, етіологію, патогенез і клінічні прояви герпесвірусних захворювань, а також сучасні аспекти лікування герпетичних інфекцій.

2. Результати проведених маркетингових досліджень вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів протигерпетичної дії дозволили встановити доцільність створення нового комбінованого лікарського засобу у вигляді м'якої лікарської форми.

3. Проведені дослідження з визначення розчинності діючих речовин – ацикловіру та декаметоксину.

4. За результатами проведеного експерименту з дослідження структурно-механічних характеристик обрано склад маzewої основи.

5. Дослідження осмотичної активності довели, що розроблений склад мазі помірно абсорбує воду і володіє малою осмотичною активністю.

6. На підставі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію та складено технологічну схему виробництва мазі противірусної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. 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.
3. Бобрицька Л. О., Рубан О. А., Пуляєв Д. С. Особливості перебігу та аспекти фармакотерапії герпесвірусної інфекції. *Postępywnaucewostatnichlatach. Nowychrozwiązań: zbiórraportównaukowych*, Warszawa, 28-30 December 2012. Część 9, 2012. P. 29–31.
4. Веретенникова М. А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фармацевтические науки*. 2014. № 8. С. 1630–1634.
5. 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.
6. 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.
7. Гридіна Т. Л. Нові властивості декаметоксину: антигрипозна і протигерпетична дія *in vitro* та *in vivo*. Т. Л.Гридіна, В. П.Лозицький, Ю. А.Бощенко, В. Г.Палій. Вісник морфології. 2004. №10 (1). С.166- 169.
8. Гридіна Т. Л. Противірусні властивості офіційних препаратів декаметоксину, етонію та унітіолу по відношенню до вірусів грипу та простого герпесу : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук. 2008. 20 с.
9. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні

дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. Фармацевтичний журнал. 2013. № 4. С. 54–58.

10. 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.

11. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, 2018. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.03.2019).

12. Дерматология, венерология. Учебник. Под ред. В. И. Степаненко. В. И. Степаненко, Н. М. Шупенько, П. Н. Недобой и др. К.: КИМ. 2012. 904 с.

13. Дерматологія. Венерологія. Косметологія. Навчальний посібник. За редакцією А. Д. Дюдюна, С. В. Захарова, О. І. Макарчука, В. К. Захарова. С. В. Захаров, О. І. Макарчук, В. К. Захаров та ін. Дніпропетровськ, 2012. 106 с.

14. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2014. № 3-4. С. 8–15.

15. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борах та ін. Актуальная инфектология. 2016. № 2. С. 53–58.

16. Дьячкова Л. В., Трухачева Т. В., Жебентяев А. И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ. Вестник фармации. 2012. № 3 (57). С. 23–28.

17. Завіднюк Н. Г. Сучасний погляд на комбіноване лікування деяких герпетичних інфекцій. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 14–17. DOI:10.11603/1681-276X.2015.4.5632.

18. Запольський М. Е. Захворювання шкіри, асоційовані з вірусами простого герпесу 1-го та 2-го типів (клінічні прояви, особливості патогенезу, лікування і профілактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Харків, 2014. 34 с.

19. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Украинський медичний часопис. 2012. № 5 (91). С. 94–106.
20. Кучина Л. К., Гладишев В. В., Пухальська І. О. Термогравіметричні дослідження гелю назального з дилтіаземом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2015. № 3 (19). С. 30–33.
21. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280.
22. Савченко Л. П, Вракін В. О, Кухтенко Г. П, Георгіянц В. А. Дослідження реологічних властивостей мазі з гідрокортизону бутиратом. Фармацевтичний журнал. 2014; 1:44-48.
23. Andrei G. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 26, No 6. P. 551-560.
24. Antonelli G., Turriziani O. Antiviral therapy: old and current issues. *International J. of Antimicrobial Agents.* 2012. Vol. 40, № 2. P. 95–102. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.04.005 / (Date of access: 24.03.2019).
25. Clercq E. De. A 40-year journey in search of selective antiviral chemotherapy. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol.* 2011. Vol. 51. P. 1–24. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100228/ (Date of access: 16.11.2019).
26. Daniel Ruderfer, Leonard R. Krilov Herpes simplex viruses 1 and 2. *ResearchGate.* 2015. Vol. 36, № 2. P. 86–90. DOI:10.1542/pir.36-2-86 (Date of access: 05.12.2019).
27. Herpes simplex virus infections, pathophysiology and management / Murtaza Mustafa et al. *Journal of dental and medical sciences.* 2016. Vol. 15, № 7. P. 85–91. DOI:10.9790/0853-150738591.(Date of access: 13.08.2018).
28. Herpes Simplex Virus: Methods and Protocols. R. J. Diefenbach, C. Fraefel. N. Y.: Humana Press. Springer Science Business Media. 2014. 331 p.

29. Molecular Virology. S. Modrow, D. Falke, U. Truyen, H. Schätzl. Springer. 2013. 1013 p.
30. *Nicoll M. P. The molecular basis of herpes simplex virus latency. M. P. Nicoll, J. T. Proença, S. Efstathiou. FEMS Microbiol Rev. 2012. Vol. 36. No 3. P. 684-705.*
31. Perre P. Van de. Herpes simplex virus: a new era? P. Van de Perre, N. Nagot. Lancet. 2012. Vol. 18. No 379 (9816). P. 598-599.
32. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections J. L. Robinson, W. L. Vaudry, S. E. Forgie, B. E. Lee. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012. Vol. 10. No 6. P. 675-685.
33. Treatment of recalcitrant herpes simplex virus with topical imiquimod. D. Hirokawa, A. Woldow, S. N. Lee, F. Samie. Cutis. 2011. Vol. 88. No 6. P. 276-277.
34. Wagoner N. J. Van. Herpes diagnostic tests and their use. Hook 3rd. Curr. Infect. Dis. Rep. 2012. Vol. 14. No 2. P. 175-184.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН
« 28 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Владислава СЕРДЮКА

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розробка складу мазі противірусної дії», керівник кваліфікаційної роботи Віта ГРИЦЕНКО, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти- ацикловір, декаметоксин, допоміжні речовини: компоненти мазевої основи.
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): 4 таблиць, 9 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Віта ГРИЦЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Віта ГРИЦЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	грудень-січень 2022-2023 р.	грудень-січень 2022-2023 р.
3	Віта ГРИЦЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	лютий 2023 р.	лютий 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналіз та узагальнення даних літератури відносно розповсюдження герпесвірусних захворювань, їх етіологія та патогенез. Вивчення перспективності використання поєднання речовин ацикловіру та декаметоксину. Оформлення розділу 1.	січень-лютий 2023 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	лютий-березень 2023 р.	виконано
3.	Проведення аналізу асортименту лікарських препаратів для лікування герпесвірусних хвороб, представлених на фармацевтичному ринку України. Вибір маzewої основи. Дослідження структурно-механічних властивостей. Обґрунтування складу та технології виробництва мазі. Оформлення розділу 3.	березень-квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Владислав СЕРДЮК

Керівник кваліфікаційної роботи

Віта ГРИЦЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Сердюк Владислав Олександрович	Обґрунтування складу мазі противірусної дії	Rationale for the composition of the antiviral ointment	проф. Гриценко В. І.	доц. Семченко К. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко

Н. В.



ВИСНОВОК

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

№ 113153 від « 9 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Сердюка Владислава Олександровича, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу мазі противірусної дії / Rationale for the composition of the antiviral ointment», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

18%

ВІДГУК

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

Владислава СЕРДЮКА

на тему: «Обґрунтування складу мазі противірусної дії»

Актуальність теми. Останнє десятиліття характеризується істотними досягненнями в діагностиці та лікуванні герпесвірусних захворювань, поширеність яких, наразі, складає близько 90 %. Актуальність дослідження цієї проблеми обумовлена не тільки високою частотою даної патології, але і вираженим несприятливим її впливом на якість життя людини.

Комбіноване використання декількох активних субстанцій в одній лікарській формі дозволяє комплексно впливати на розвиток патологічного процесу і, тим самим, прискорювати процес одужання. В ході прогресування герпетичної хвороби в більшості випадків приєднується вторинна інфекція. Враховуючи цей факт, поряд з наявністю лікарської субстанції противірусної дії актуальним є додавання до складу лікарської форми активного фармацевтичного інгредієнту, що виявляє протимікробну активність.

Важливе значення має вибір лікарської форми, в якій препарат застосовується. Оптимальною формою для терапії герпетичних захворювань шкіри та слизових оболонок є м'які лікарські форми. Це обумовлює їх високу ефективність і біодоступність.

Таким чином, актуальним є обґрунтування складу мазі з одночасним використанням ацикловіру і декаметоксину та проведення його поглиблених досліджень.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Владиславом Сердюком обґрунтовано склад і технологію виготовлення мазі противірусної дії. В першому розділі роботи автором узагальнено дані

наукової літератури щодо особливостей розвитку герпесвірусних хвороб, які свідчать, про актуальність даної проблеми. Проведено аналіз методів лікування.

У другому розділі роботи автором описані об'єкти і аргументовані методики аналізу, які використані при проведенні подальших досліджень.

Оцінка роботи. Автором роботи використані сучасні методи досліджень, які у своїй сукупності відображають суть і характер створення лікарської форми. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнені та є логічним завершенням теоретичних і експериментальних досліджень.

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

Науковий керівник _____

Віта ГРИЦЕНКО

«5» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Владислава СЕРДЮКА

на тему: «Обґрунтування складу мазі противірусної дії»

Актуальність теми. Широке розповсюдження герпесвірусних хвороб та складність їх лікування обумовлюють актуальність проблеми створення нових лікарських препаратів. Ефективність терапії визначається вибором препарату і його застосуванням в оптимальній лікарській формі у кожному конкретному випадку лікування. Тому обґрунтування складу та технології нових лікарських засобів, що виявляють багатоспрямовану дію на патологічний процес є актуальним завданням сучасної фармації.

Теоретичний рівень роботи. Автором самостійно сформульовано мету та завдання роботи, визначено напрямок, обсяг та методичні підходи до досліджень, проведено моніторинг інформації, а також аналітичний огляд літературних джерел в площині проблеми, що вивчається. На підставі проведеного аналізу даних наукової літератури щодо етіології та патогенезу герпесвірусних хвороб Владислав Сердюк довів актуальність обґрунтування складу мазі противірусної дії.

Пропозиції автора з теми дослідження. В якості діючих речовин автором запропоновано ацикловір і декаметоксин, які будуть забезпечувати необхідну фармакологічну дію. На основі проведених досліджень обрана основа-носій для мазі противірусної дії.

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 Владислава СЕРДЮКА за результатами досліджень і виконаним об'ємом може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Катерина СЕМЧЕНКО

«10» квітня 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., 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: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10)-06 Владислава СЕРДЮКА про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування складу мазі противірусної дії». (Керівник: д.фарм.н., професор Віта ГРИЦЕНКО).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,10)-06 Владислава СЕРДЮКА на тему: «Обґрунтування складу мазі противірусної дії».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Владислав СЕРДЮК до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування складу мазі противірусної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Владислав СЕРДЮК в процесі роботи провів аналіз та узагальнив літературні дані щодо класифікації, етіології, патогенезу та терапії герпесвірусних хвороб. Обґрунтував доцільність створення м'якої лікарської форми на основі ацикловіру та декаметоксину. Автором було обґрунтовано склад та технологію виробництва мазі. Здобувач вищої освіти Владислав СЕРДЮК допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Віта ГРИЦЕНКО

«10» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Владислав СЕРДЮК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

заводської технології ліків

Олена РУБАН

« 21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 15 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/