

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра косметології і ароматології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕС ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ТПКЗм19(4,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Технології парфумерно-косметичних
засобів

Валерія САЛО

Керівник: асистентка кафедри косметології і ароматології,

к.фарм.н.

Яна МАРЧЕНКО

Рецензент: професорка закладу вищої освіти кафедри

аптечної технології ліків, д.фарм.н., професорка

Наталя ПОЛОВКО

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології гелю для лікування герпервірусної інфекції що містить як активний компонент рослинний об'єкт. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальна частина, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 45 сторінках. Робота ілюстрована 5 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 35 джерела літератури.

Ключові слова: солодушка, гель, м'яка лікарська форма, екстракт, лікарська рослинна сировина, протівірусна дія, показники якості.

ABSTRACT

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of a gel for the treatment of herpes virus infection, which contains a plant object as an active component. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources, appendices, laid out on 45 pages. The work is illustrated with 5 tables, 11 figures and 1 diagram. The bibliography contains 35 sources of literature.

Key words: licorice, gel, soft dosage form, extract, medicinal plant material, antiviral action, quality indicators.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Герпесвірусні інфекції, їх клінічний прояв, лікування та профілактика .	8
1.2 Переваги м'яких лікарських форм гідрофільних основах.	16
Висновки до розділу 1	20
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1. Матеріали дослідження	21
2.1.1. Діюча речовина	21
2.1.2 Допоміжні речовини	21
2.2 Методи дослідження.....	24
Висновки до розділу 2	25
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ	26
3.1 Експериментально-теоретичне обґрунтування складу та технології гелю	27
3.1.1 Вивчення розчинності	27
3.1.2 Розробка основи	29
3.1.3 Залежність впливу кількості полімеру на реологічні показники та структурну стабільність основи	32
3.1.4 Вплив типу нейтралізуючого агента на в'язкість гелів Carbomer.....	35
3.1.5 Вивчення осмотичної активності гелевих систем з урахуванням Carbomer.....	37
3.2 Розробка оптимального складу гелю екстракту сухого солодушки трави 2 %.....	40
3.3 Розробка технології гелю з екстрактом сухим солодушки трави 2 %....	41
Висновки до розділу 3	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46
ДОДАТКИ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Na-КМЦ - натрій карбоксиметилцелюлоза

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

БАР - біологічно активна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛР – лікарська речовина

ЛЗ - лікарський засіб

ЛП - лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

ПАР - поверхнево-активні речовини

ПЕО-400 - поліетиленоксид-400

РЛЗ - рослинний лікарський засіб

ВСТУП

Актуальність теми. Серед лікарських засобів, які мають противірусну активність, особливу групу займають препарати рослинного походження. Ці препарати відрізняються, як правило, широким спектром дії та діапазоном лікувальних властивостей, гарною переносимістю у терапевтичних дозах [1, 7]. Найбільшу загрозу здоров'ю становлять герпетичні вірусні інфекції, летальність яких сягає 20%, а частота інвалідизації - 50%. За даними ВООЗ, близько 90% загальної популяції населення земної кулі інфіковано вірусом простого герпесу (ВПГ), приблизно у 10-20% спостерігаються ті чи інші клінічні прояви герпетичної інфекції [5, 6]. У більшості випадків первинне та повторне інфікування відбувається повітряно-краплинним шляхом при прямому контакті або через предмети побуту та гігієни (загальні рушники, хустки тощо). Доведено також оральний, генітальний, уrogenітальний, трансфузійний, трансплантаційний та трансплацентарний шляхи передачі інфекції [2, 5, 18, 19]. Багаторічні медико-біологічні дослідження, пов'язані з вивченням властивостей, що виділяється з солодушки альпійської, показали перспективність подальшої розробки лікарських форм на його основі. Це пояснюється поєднанням противірусної дії з наявністю імуностимулюючих, протизапальних та антимікробних властивостей. Перевагою цього препарату є відсутність побічних ефектів з боку багатьох систем та органів при тривалому використанні, нескладна технологія одержання з лікарської рослинної сировини (ЛРС), а також відносна дешевизна порівняно із зарубіжними аналогами [3, 8, 21].

Аналіз літератури показує, що серед лікарських форм місцевого застосування має місце тенденція до зростання асортименту та обсягу випуску м'яких лікарських форм. Найбільшу групу становлять мазі, креми, гелі. При місцевому використанні можна знизити побічні реакції, які часто мають місце при оральному та ін'єкційному застосуванні деяких лікарських засобів [21]. В даний час у фармацевтиці відзначається тенденція заміни гідрофобних основ там, де це можливо, гідрофільними, які, на відміну від перших, мають ряд переваг,

характеризуються відсутністю токсичності та канцерогенності, а також здатністю стимулювати регенерацію пошкоджених тканин [9,10]. Однак досі м'які готові лікарські засоби на 90% випускаються на основах, до складу яких входять вазелін або вазелін з ланоліном.

Мета та завдання дослідження. Мета дослідження теоретично та експериментально розробити склад, технологію м'якої лікарської форми (МЛФ) з екстрактом сухим солодушки на основі рідко пошитого акрилового полімеру «Карбомер» для лікування вірусних інфекцій.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості розроблювальної лікарської форми;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин розробки лікарської форми;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад та технологію виготовлення м'якої лікарської форми у вигляді гелю;

Наукова новизна. Наукова новизна досліджень полягає у розробці лікарських форм зовнішнього застосування, що містять як діючу речовину сухий екстракт солодушки, для лікування різних видів герпесу.

Вперше науково обґрунтовано та розроблено технологію гелю що в якості АФІ містить сухий екстракт солодушки на основі рідко зшитого акрилового полімеру – «Carbomer».

На підставі досліджень фізико-хімічних властивостей мазевих основ з різним вмістом Карбомеру та допоміжних речовин розроблено оптимальний склад МЛФ що містить екстракт сухий солодушки.

Предмет дослідження. Органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, дослідження лрс.

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина і виготовлений на її основі гель.

Методи дослідження. Інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано технологію, досліджено показники якості розробленого гелю на основі лрс.

Апробація результатів дослідження і публікації. Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані в науковому збірнику з міжнародною участю.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 45 сторінках. Робота ілюстрована 5 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 35 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Герпесвірусні інфекції, їх клінічний прояв, лікування та профілактика

Події останніх десятиліть показують, що у світі повсюдно та різко активізувалися давно відомі хвороби, серед яких значне місце займають захворювання вірусної етіології. Загроза їх настільки велика, що введений термін «Знову старі інфекції». Таке становище не нове. Ще 1990 р. прозвучало: «...сьогодні всім слід подолати одне з помилок кінця ХХ століття — у цьому, що інфекційні хвороби відійшли другого план, не відіграють значної ролі у патології людини і є актуальною проблемою охорони здоров'я». Однією з найпоширеніших вірусних інфекцій людини є простий герпес (ВПГ) (синонім: простий пухирцевий лишай). За даними ВООЗ, близько 90% загальної популяції населення земної кулі інфікуються одним або декількома штамми герпесвірусів. У більшості випадків первинне та повторне інфікування відбувається повітряно-краплинним шляхом при прямому контакті або через предмети побуту та гігієни (загальні рушники, хустки тощо). Доведено також оральний, генітальний, уrogenітальний, трансфузійний, трансплантаційний та трансплацентарний шляхи передачі інфекції [17]. Найбільшу загрозу для здоров'я становлять герпетичні нейроінфекції, летальність яких досягає 20%, а частота інвалідизації – 50%, офтальмо герпес (майже у половини хворих призводить до розвитку катаракти чи глаукоми). Реальна кількість хворих на ці форми гострих герпес вірусних інфекцій в Україні не відома; вважають, що у країні щорічно щонайменше 3 тис. людей переносять герпетичні нейроінфекції, 250-300 тис. людей хворі на офтальмо герпесом, близько 8 млн. - генітальним герпесом і 10- 12 млн. - герпесом губ і шкіри [17].

Слово "герпес" (від грецьк. "ZPZT" - повзти) використовувалося в медицині протягом 20 століть. Гарячковий герпес («застуда») був описаний римським лікарем Геродотом у 100 р. до н.е. Етіологічну роль ВПГ вперше встановив W.Grutter (1912), який виявив вірус рідини герпетичних бульбашок.

На початку 20 століття захворюванням успішно заражали кроликів [19]. Збудник захворювання – ВПГ (*herpes simplex virus*), представник сімейства *Herpesviridae*, є ДНК-геномним внутрішньоклітинним паразитом. Розрізняють дві основні антигенні групи ВПГ: I та II типу (ВПГ-1, ВПГ-І). Штами ВПГ-1 частіше вдається виділити при ураженні шкіри обличчя, верхніх кінцівок, штами ВПГ-ІІ - при генітальній локалізації вогнищ, хоча прямий зв'язок між антигенною специфічністю та локалізацією клінічних проявів герпесу не виявляється [1, 2, 3].

Типові герпесвіруси (віріони, вірусні частинки) складаються з трьох основних компонентів: нуклеоїда, капсиди та білково-ліпідної оболонки. Нуклеоїд (геном вірусу) - це двонитчаста ДНК, що розташовується в центральній частині, що містить у собі всю генетичну інформацію, що визначає спадковість вірусу [22]. Внутрішня щільна білкова оболонка із укладеною у ній нуклеїновою кислотою (ДНК чи РНК) називається капсидом. Капсиди складаються з білкових субодиниць - капсомерів, які подібно до своєрідного білкового "частоколу" оточує порожнину (серцевину або ядро), в якій розташована нуклеїнова кислота. Капсомери у вірусу герпесу є порожнистими шести- або п'ятигранними білковими призмами. Нуклеїнова кислота вірусів може перебувати всередині капсиду як у вільному вигляді, так і в поєднанні з білком, утворюючи так званий нуклеоїд або нуклеокапсид.

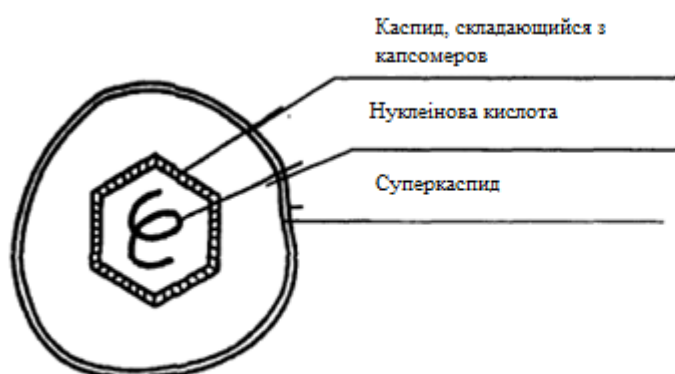


Рис 1.1 Будова віріону (капсомірного)



Рис. 1.2 Вірус простого герпесу

Розмножується ВПГ в ядрі та цитоплазмі інфікованих клітин та має 10 – 14-годинний цикл репродукції. При цьому нуклеокапсид формується в ядрі, а оболонки віріонів – переважно у цитоплазмі за участю мембранних структур (апарату Гольджі, цитоплазматичного ретикулуму) інфікованих клітин [14]. Клонування герпесвірусів відбувається за наступною схемою: спонтанна випадкова адсорбція вихідного «материнського» вірусу на поверхню клітини-мішені; «роздягання віріона» - розщеплення оболонки та капсиду; інфільтрація вірусної ДНК у ядра клітини-мішені; формування та дозрівання «дочірніх» віріонів шляхом брунькування на ядерній мембрані. У процесі створення «дочірніх» віріонів, їх оболонки, капсиди та ДНК формуються з наявних усередині інфікованої клітини амінокислот, білків, ліпопротеїдів та нуклеозидів. Ці молекули надходять в інфіковану клітину з міжканинних просторів у міру виснаження внутрішньоклітинних резервів. Щодо цього віруси залежать від інтенсивності внутрішньоклітинного обміну, який, у свою чергу, визначається природою клітини-мішені [14]. Повністю сформовані і готові до подальшої активної репродукції «дочірні» інфекційні віріони з'являються всередині інфікованої клітини через 10 год., а їх число стає максимальним приблизно через 15 год. Знову сформовані віріони залишають клітину, руйнуючи її оболонки, і частково адсорбуються на клітинах.

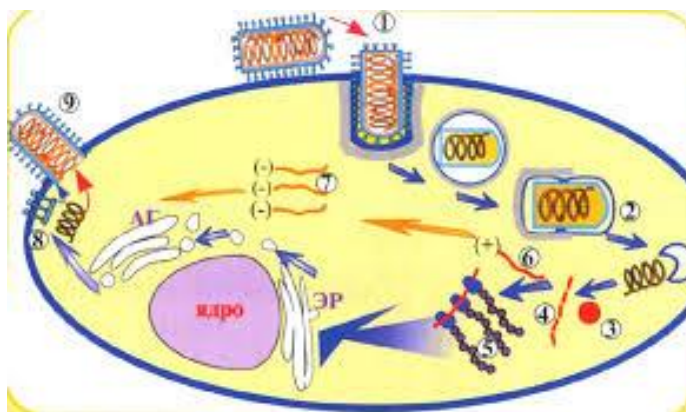


Рис. 1.3 «Стадії репродукції вірусів (схема).

- 1 – адсорбція вірусу на клітині;
- 2 – проникнення вірусу в клітину;
- 3 - вірус усередині вакуолі клітини;

- 4 – «роздягання» вірусу;
- 5 а б - реплікація вірусної нуклеїнової кислоти в ядрі клітини;
- 6 – синтез вірусних білків на рибосомах клітини;
- 7 – формування вірусу;
- 8 – вихід вірусу з клітини шляхом брунькування.

Відомо, що кількість віріонів певною мірою впливає на темп поширення інфекції та площу ураження. Через 24 години віруси шляхом брунькування залишають клітину. Через пошкодження клітина наповнюється рідиною і незабаром вірус гине. Одна клітина дає кілька мільйонів вірусів. З епітеліальної клітини дома проникнення віруси потрапляють у кров'яне русло, приклеюючись до еритроцитів і з кров'ю розносяться у всьому організмі.

Другий шлях поширення вірусів – по нервових волокнах. По чутливим гілочкам вірус потрапляє в нерв, де зі струмом аксоплазматичної рідини проникає у чутливі нейрони гангліїв крижового сплетення. У нервових клітинах вірус скидає себе капсид і суперкапсид і «живе» у клітинах у вигляді двоспиральної молекули ДНК. У такому стані імунна система не в змозі виявити вірус та видалити його з організму. У разі дії зовнішніх факторів: алкоголь, стрес, травма, захворювання, що призводить до зниження імунітету, вірус починає розмножуватися в крижових гангліях та зі струмом аксоплазматичної рідини дрейфує у бік статевих органів. Де вже у епітеліальних клітинах відбувається рецидив інфекції [36]. ВПГ-інфекція може бути причиною спонтанних абортів, загибелі плода та вроджених каліцтв [31]. З вірусом герпесу пов'язують можливість розвитку раку шийки матки та деяких серцево-судинних захворювань. Джерелом інфекції можуть бути не тільки хворі на герпес, але і вірусоносії, що не мають симптомів герпесу.



Рис1.4 Герпетичні поразки обличчя.

Деякі рецидивні герпесвірусні захворювання в даний час є основними причинами зниження якості життя. За непрямыми даними, на території України вірусними інфекціями, що рецидивують герпес, страждає близько 15 млн осіб. Найбільше поширення і соціальну значимість отримав рецидивуючий генітальний герпес [3, 9] - одна з інфекцій, що найчастіше зустрічаються, передаються статевим шляхом. За даними дослідників [10, 15], часто рецидивуючий генітальний герпес спостерігається у 50-75% хворих, а рідко рецидивуючий – у 10%.

Для розуміння причин «побутової повзучості» герпес вірусних інфекцій можуть виявитися корисними такі відомості: віріони надзвичайно термостабільні - інактивуються при температурі 50-52 ° С протягом 30 хв, при 37,5 ° С - протягом 20 год, стійкі при -70 ° З; добре переносять ліофілізацію, довго зберігаються в тканинах. На металевих поверхнях (монети, дверні ручки, водопровідні крани) герпесвіруси виживають протягом 2 год, на пластиці та дереві - до 3 год, у вологих медичних ваті та марлі - протягом усього часу їх висихання при кімнатній температурі (до 6 год) [27]. В середньому вірус «життєздатний» у навколишньому середовищі за нормальної температури та вологості протягом 24 годин. Інактивуються віруси простого герпесу під дією: рентгенівських та ультрафіолетових променів, спирту, органічних розчинників, фенолу, формаліну, протеолітичних ферментів,

жовчі, звичайних дезінфікуючих засобів. Культивування: на хоріоналантаїсній оболонці курячих ембріонів вірус утворює білі щільні вузлики - бляшки [36].

Первинний герпес зазвичай виникає після першого контакту із ВПГ. Найчастіше він спостерігається у дитячому віці на тлі зниженого імунного статусу, зокрема за відсутності чи низького вмісту специфічних гуморальних антитіл. Його вирізняє висока інтенсивність клінічних симптомів. Інкубаційний період триває кілька днів. Первинний герпес у новонароджених внаслідок гематогенної дисемінації набуває системного характеру, вражаючи ЦНС та внутрішні органи. Для захворювання характерно герпетичне ураження ротової порожнини, очей, печінки, бронхів, легенів, мозку. Зазвичай захворювання виникає гостро в перші дні після народження і проявляється анорексією, диспепсичними розладами, судомами, септичним станом, відзначаються: підвищена температура тіла (39-40 ° C), дисемінований герпетичний висип на шкірі та слизових; нерідкі летальні наслідки у перші 2 тижні хвороби. У дітей, які перенесли генералізований герпес, спостерігаються нервово-психічні ускладнення [18].

Простий герпес частіше зустрічається як рецидивна форма. Клінічні прояви, порівняно з первинним герпесом, менш виражені й менш тривалі. Найчастіше висипання розташовуються на обличчі (губах, щоках, носі), кон'юнктиві та рогівці очей, на статевих органах та сідницях. Захворювання може тривати багато років, рецидивувати з різною частотою - від кількох разів на рік до кількох разів на місяць. У поодиноких випадках процес набуває перманентного характеру, коли нові висипання виникають на тлі попередніх поразок, що ще не вирішилися. Особливо тяжкі часті рецидиви генітального герпесу [3, 9, 14]. Локалізація герпетичних поразок визначається місцем застосування вірусу. Появі висипу передують продромальні симптоми (печіння, свербіж, поколювання та інші відчуття). Згруповані везикули діаметром близько 2 мм виникають і натомість еритеми. Прозорий вміст незабаром каламутніє, зсихається в буре - жовтуваті кірки. При розриві

везикул утворюються фестончасті ерозії. Дно їхнє м'яке, червоне, поверхня гладка, волога. Часто виникають регіонарні злегка болючі лімфаденіти тестуватої консистенції. Висипання дозволяються за 1 - 2 тижні, залишаючи червонувато-бурі плями. При приєднанні мікробної інфекції тривалість рецидивів зростає [3, 9, 14].

Генітальний герпес відрізняється варіабельністю клінічної картини та схильністю до хронічного рецидивуючого перебігу. У чоловіків обмежені герпетичні висипання часто локалізуються на внутрішньому листку крайньої плоті, в борозні заголовки, рідше на головці і стовбурі статевого члена. У жінок частіше уражаються малі статеві губи, клітор, шийка матки, промежину та стегна. Висипання (везикули, ерозії, виразки, тріщини) і натомість еритеми і набрякості зазвичай болючі, супроводжуються також свербінням, відчуттям напруги і тяжкості у промежині. Приблизно у третини хворих є пахвинний лімфаденіт. При залученні до патологічного процесу слизової оболонки уретри, з'являються серозні виділення з уретри та болючість при сечовипусканні [16, 17, 18]. Джерелом інфекції у разі генітального герпесу зазвичай є хворий на гострій стадії хвороби, ним також може бути вірусоносіє, враховуючи можливість безсимптомного персистування ВПГ у сечостатевому тракті у чоловіків та у каналі шийки матки жінок. Інкубаційний період при первинному генітальному герпесі продовжується від одного до декількох днів. Клінічно первинний генітальний герпес має більш важкий та тривалий перебіг. Локалізація висипань на статевих органах та прилеглих до них місцях визначається воротами вірусної інфекції. Лікування. Лікування хворих на рецидивуючий герпес (РГ) представляє певні труднощі як через відсутність чіткого розуміння окремих механізмів захворювання, що часто рецидивує течії, так і у зв'язку з відсутністю високоефективних і доступних проти герпетичних хіміопрепаратів у мережі практичної охорони здоров'я. Клінічний досвід застосування їх показав, що швидко і ефективно купуючи гострі прояви герпетичної інфекції (ГІ), протигерпетичні засоби не запобігають повторному рецидивуванню хронічної (ГІ), а в ряді випадків не

знижують частоту рецидивів. Враховуючи, що при герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях з тривалою персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи, для підвищення ефективності лікування, що проводиться в схеми терапії необхідно включати імунобіологічні препарати, що сприяють корекції імунологічного статусу хворого, засоби, що полегшують стан пацієнта та сприяють більш дієвому застосуванню перелічених вище ліків [19, 22]. Однак, навіть при застосуванні сучасних схем комплексної терапії гострих проявів ГІ не завжди вдається уникнути повторного рецидивування захворювання, а в ряді випадків домогтися нормалізації імунологічних показників у хворих з цією недугою. У зв'язку з цим необхідно продовжити лікування між рецидивний період з метою закріплення отриманого терапевтичного ефекту, корекції залишкових імунологічних порушень та створення сприятливих умов для проведення заключного етапу лікування, що дає виражений проти рецидивний ефект, яким є застосування герпетичної вакцини. Наведені вище загальні принципи терапії визначають комплексний системний підхід до лікування ГІ. Тривалість, інтенсивність та обсяг терапевтичних втручань визначаються клінічною формою захворювання та тяжкістю його перебігу, а також періодом хвороби, віком, наявністю ускладнень та супутньої патології. Важливе значення для профілактики рецидивуючого герпесу має лікування супутніх захворювань, дотримання правильного режиму харчування, сну, роботи та відпочинку. Слід звертати увагу на фактори, що провокують захворювання (переохолодження, перегрівання, емоційні стреси і т.д.). Хворим на генітальний герпес необхідно утримуватися від статевого життя до повного вирішення клінічних проявів герпесу та рецидиву. Статевих партнерів пацієнтів, які мають генітальний герпес, слід обстежити та за необхідності лікувати. Індивідуальна профілактика складається з заходів, спрямованих на зміцнення організму та імунітету (загартування, спорт та ін.). До заходів загальногігієнічного характеру профілактики герпесу належить дотримання правил особистої гігієни.

1.2 Переваги м'яких лікарських форм гідрофільних основ.

Сучасні зовнішні лікарські форми є, зазвичай, складні багатокомпонентні системи з великим набором допоміжних речовин. Причому як у вітчизняній, так і в зарубіжній фармацевтичній науці постійно ведеться пошук нових речовин, покликаних виконувати роль носіїв лікарських інгредієнтів [1, 9, 10, 12]. Найважливіші показники м'яких лікарських форм: структурно-механічні характеристики, стабільність, здатність вивільняти і, отже, терапевтична активність - визначаються властивостями носіїв. Відомо, що терапевтична активність препарату залежить від рівня вивільнення речовини з лікарської форми. У літературі є неодноразові згадки про те, що здатності забезпечувати найбільш інтенсивне виділення та резорбцію лікарських препаратів основи для мазей розташовуються в наступному ряду: розчини та гелі гідрофільних речовин - емульсійні основи типу «масло/вода» - емульсійні основи типу «вода/масло» - адсорбційні - різко гідрофобні. З наведеного вище ряду видно, що лікарська форма - гель є однією з найперспективніших. Гелями та холодцями називаються системи, що втратили плинність і утворилися в результаті дії молекулярних сил зчеплення між колоїдними частинками або макромолекулами полімерів. Осередки просторових сіток гелів зазвичай заповнені розчинником. Гелі можна охарактеризувати як перехідний стан двокомпонентної системи (полімер - розчинник) з різким збільшенням в'язкості та втратою плинності. Процес гелеутворення пов'язаний із виникненням локальних зв'язків між окремими молекулами або між надмолекулярними структурами по всьому об'єму системи із виникненням сітчастої структури. При цьому надмолекулярні структури можуть бути частинками нової фази концентрованого полімеру розведеному розчині полімеру. Класифікують гелі на розведені та концентровані. До ознак розведеного гелю відноситься наявність невеликої кількості локальних зв'язків (вузлів сітки), відсутність взаємодії між ланцюговими ділянками та пов'язані з цим малі періоди релаксації. Ознака концентрованого гелю - сильна взаємодія між ділянками ланцюгів, що веде до

великих періодів релаксації. Найбільша концентрація, при якій молекули полімеру починають стикатися одна з одною є критичною концентрацією, її значення залежить від молекулярної маси полімеру, його хімічної будови, природи розчинника, температури. Виникнення у структурі каркасу обумовлює специфічні структурно-механічні властивості гелів, такі як міцність, оборотна деформація, відсутність течії, еластичність. Зазвичай, для утворення гідрогелів використовуються декстран, альгінати, агар, желатин, похідні поліакрилової кислоти, полівінілпіролідон та ін [2, 3, 13, 14]. Як правило, технологія виготовлення гелю підрозділяється на 2 етапи: виготовлення основи та введення в основу лікарської речовини залежно від її властивостей. Розвиток синтетичної хімії та, особливо, хімії полімерів в останні десятиліття сприяло використанню у фармації допоміжних речовин з класу полімерів, це у свою чергу, призвело до вдосконалення технології, покращення якості, стабільності та ефективності лікарських форм. У ряді системних робіт з вивчення допоміжних речовин у технології мазей вказується, що мазі, що виготовляються на гідрофільних основах з використанням полімерів, мають ряд переваг перед мазевими традиційними основами. Віддача лікарської речовини з мазей на гідрофільних основах йде більш повно та рівномірно. Адсорбційні властивості таких основ дозволяють поглинати екскреторні шкірні та секреторні продукти. Маючи гідрофільні властивості, полімерні основи добре розподіляються по слизових і шкірних поверхнях, застосування їх пов'язане з проявом охолоджуючого ефекту. Гелеві та емульсійні основи з використанням полімерів здатні утворювати при нанесенні на шкіру найтонші гладкі плівки, чим досягається пролонгований ефект таких препаратів. Полімерні основи, дозволені для застосування у фармації, не мають токсичної та дратівливої дії, добре видаляються водою. Практичне використання полімерів у фармації дозволило створити сучасні, найчастіше застосовувані лікарські форми: системи, що вимагають високого ефекту загущеності (мазі, гелі), суспензії з підвищеною агрегативною та седиментаційною стійкістю при різному вмісті твердої фази, дисперсні

системи на основі порошкоподібних матеріалів. В цьому випадку, полімери виступають у ролі високо набухає гелеутворюючого компонента, що дозволяє отримати лікарські форми з пролонгованим ефектом.

Перспективність використання полімерів у медицині визначається також і тим, що досвід їх застосування у складі лікарської форми свідчить про відсутність у них канцерогенних, ембріотоксичних та тератогенних властивостей, а також дратівливої, сенсibiliзуючої, параалергічної дії на шкіру [4, 5, 6, 14].

В останні роки у фармації проводилися дослідження з вивчення можливості застосування в області м'яких лікарських форм полімерів, що є похідними метакрилової та акрилової кислот. Важливим при використанні поліакрилової та поліметакрилової кислот у фармацевтичній технології є той факт, що їх макромолекули у розчині легко змінюють форму та розміри при зміні ступеня дисоціації. Це дозволяє отримати гелеві системи із заздалегідь певними властивостями. Так, поліакрилова та поліметакрилова кислоти у водних розчинах слабо дисоційовані та містять невелику кількість зарядів уздовж ланцюга. Тому в розчині їх макромолекули згортаються і набувають форми компактних клубків. Шляхом нейтралізації цих кислот можуть бути реалізовані будь-які проміжні форми їхніх макроіонів аж до повністю розпрямленої стрижнеподібної конфігурації. При додаванні до полікислот нейтралізуючих агентів для кожного значення рН встановлюється рівновага між електростатичним відштовхуванням і тепловим рухом, що відповідає певній формі молекули та здатності гелеутворення [14].

Створення ефективних лікарських засобів, що відповідають сучасним медико-фармацевтичним вимогам, базується на всебічному знанні властивостей лікарських та допоміжних речовин. У ряді системних робіт з вивчення допоміжних речовин у технології мазей вказувалося, що серед великого різноманіття полімерних матеріалів, що використовуються як носії, певний інтерес представляють рідкісні акрилові полімери (РАП), що

випускаються фірмою "B.F. Goodrich company" (США) під назвою Carbol 934 p, 940 p, 941 p і ін.

Технологія виготовлення гелів: порошок насипають тонким шаром на поверхню розрахованої кількості очищеної води і залишають набухати у воді протягом декількох годин. Потім перемішують за допомогою механічної мішалки MR-25 зі швидкістю 100 об/хв. до отримання гомогенного гелю, що має низьке значення рН, що пов'язано з наявністю у вихідному продукті 56-68% кінцевих карбоксильних груп. Для досягнення оптимального значення рН (5,5-7,5) до гелю додають нейтралізуючі агенти, як яких можуть бути використані різні аміни, гідроксиду лужних і лужноземельних металів. Нейтралізовані гелі стабільні з мікробіологічної точки зору, не мають дратівливої, токсичної та сенсibiliзуючої дії, що дозволяє застосовувати їх як носіїв лікарських речовин [11]. Карбомер є хорошим загусником різних полярних середовищ: води, спиртів, гліколей та ін. і не має собі рівних по здатності, що загущає. Так, для одержання розчину в'язкістю 0.8 Па*С при 293°С необхідно 0.17 % Carbomer 2.05 % натрію альгінату, 4.1 % натрій карбоксилметилцелюлози (КМЦ) [11].

Крім того, виявлено, що карбомер не тільки ефективно загущають воду набагато меншими концентраціями, ніж інші відомі загусники, але і те, що їх здатність, що загущає, практично мало змінюється зі збільшенням температури. Гелі розроблені на основі полімеру поліакрилової кислоти легко наносяться і змиваються зі шкіри, добре розподіляються на ній утворюючи плівку, яка не забруднює і не прилипає до одягу, забезпечуючи тривалу терапевтичну дію лікарських речовин. У зв'язку з тим, що карбомер сумісний з багатьма лікарськими речовинами (антибіотиками, кортикостероїдами, анестетиками, вітамінами, бактерицидними, протівірусними та фунгіцидними речовинами), використання його у фармацевтичній технології дозволило розширити асортимент допоміжних речовин, сприятливих форм [11].

Висновки до розділу 1

1. Аналіз літератури показує, що серед лікарських форм місцевого застосування має місце тенденція до зростання асортименту та обсягу випуску м'яких лікарських форм.

2. Дані літератури показують, що події останніх десятиліть у світі повсюдно та різко активізувалися давно відомі хвороби, серед яких значне місце займають захворювання вірусної етіології.

3. Актуальний пошук нових ефективних засобів рослинного походження для профілактики та лікування відповідної патології.

4. З метою розширення арсеналу лікарських рослин препаратів та профілактичних засобів, а також для обмеження імпорту аналогів є актуальною розробка МЛФ що містить активний фармацевтичний інгредієнт як солодушка альпійська.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

2.1.1. Діюча речовина

Як лікарську речовину при розробці гелю призначеного для лікування вірусних інфекцій, використовували ЛРС солодушка (Hedysarum альпійська — Hedysarum alpinum L. (H. sibiricum Poir.), солодушка жовтіюча — Hedysarum flavescens Regel et Schmalh., що належить до секції Crinifera Boiss або з технічного мангіферину [5, 6, 7]. Чинним початком є глікозид ксантонової природи - мангіферин. У зарубіжних фармакопеях відомостей про препарати з листя копієчника альпійського немає.

Опис дрібнокристалічний порошок від світло-жовтого кольору з зеленим або без відтінку до жовтого кольору з зеленуватим відтінком або без відтінку, без запаху або зі слабким запахом. При розтиранні електризується.

Розчинність. Мало і повільно розчинний (час розчинення до 24 год) у суміші ацетон-вода (1:1), допускається слабка опалесценція, практично нерозчинний у спирті 96%, у воді та хлороформі [5, 6, 7]. Фізико-хімічні властивості суміші ЛРС.

Температура плавлення субстанції від 259 ° С до 262 ° С. УФ-спектроскопія. В УФ-спектрі природних ксантонів присутні чотири основні інтенсивні смуги поглинання: 230 - 260 нм (ϵ 20000 - 50000), 260 - 290 нм (ϵ 6000 - 28050) 10000), 325 – 395 нм (ϵ 3000 – 12000). Положення та співвідношення інтенсивності чотирьох основних максимумів поглинання в УФ – області спектру свідчать про ксантонову природу речовини.

2.1.2 Допоміжні речовини

Відомо, що лікарська форма значно впливає на терапевтичну ефективність ліків. Раціонально підібрані допоміжні речовини можуть бути додатковим фактором стабільності лікарських препаратів та максимально забезпечити біофармацевтичну доступність діючої лікарської речовини [5, 6, 7, 11]. Вибір допоміжних речовин, що дозволяють зберегти стабільність гелю

при оптимальній в'язкості системи, ґрунтувався на фізико-хімічних та технологічних властивостях, як субстанції, і самої основи.

На підставі аналізу літературних даних були обрані такі допоміжні речовини: як структуроутворювач використовували рідкісну акрилову кислоту марки карбомер INCI- Carbomer 940 що утворює гелеподібну форму.

Переваги цієї основи полягають у сумісності з великою кількістю лікарських речовин, відсутності токсичної, дратівливої та сенсibiliзуючої дії. РАПи підвищують стабільність, біодоступність та продовжують терміни придатності лікарських засобів [5, 6, 7, 11].

Структуроутворюючий компонент Carbomer 940 – аморфний порошок білого кольору без запаху та смаку. Набухає і розчиняється у воді, спиртах та інших гідрофільних розчинниках, не має ембріотоксичної та канцерогенної дії.

Найбільший інтерес для фармацевтичної технології представляє висока набухаюча здатність Carbomer 940, що загущає. Ця властивість використана при отриманні гелеподібних мазевих гідрофільних основ. Відомо, що введення гелевих систем нейтралізуючих агентів значно підвищує загущаючі властивості акрилових полімерів. У нашій роботі як нейтралізуючі агенти використовувалися триетаноламін чистий - прозора масляниста, дуже в'язка рідина світло-коричневого або темно-коричневого кольору і їдкий натрій - білий кристалічний порошок. Для забезпечення відтоку ексудату, що утворюється при розтині герпетичних везикул, і як розчинник екстракту солодушки до складу МЛФ, що розробляються, вводили осмотично-активний компонент - ПЕО-400 - хороший розчинник багатьох лікарських речовин.

Гелі поліетиленгліколей не токсичні, не викликають набухання шкіри, легко вивільняють лікарські речовини, а завдяки своїм осмотичним властивостям поглинають різні виділення з виразок та ран, що посилює лікувальний ефект лікарських сполук. До складу ПЕО можна вводити речовини, різні за фізико-хімічними властивостями (антибіотики, вітаміни, сульфаніламід, ферменти та гормони [5, 6, 7, 11].

Триетаноламін чистий (ТЕА) - (ТУ 6-09-2448-86) - прозора масляниста, дуже в'язка, від світло-коричневого до темно-коричневого кольору рідина лужної реакції, що легко реагує з жирними кислотами (наприклад, стеаринової) з утворенням триетаноламінового мила, яке не надає дратівливої дії на шкіру. Емульсії, виготовлені з використанням цього агента, мають м'яку дію на шкіру та стійкі до введення речовин кислого характеру (наприклад, рослинних екстрактів). ТЕА використовувався нами як нейтралізуючий агент.

Натрію гідроксид (ДФ XI с. 120, т. 2, ГОСТ 4328-77) використовувався як нейтралізуючий агент. Спирт етиловий 96% (ФС 42-3072-94).

Етанол використовувався нами як розчинник при кількісному та якісному аналізі екстракту та його лікарських форм.

Вода очищена - (ФС 42-2619-97) використовувалася як розчинник і була однією зі складових гелеподібної основи.

Ніпагін (Nipaginum) (ФС 42-1460-89), що використовується як консервант, являє собою метиловий ефір парагідроксибензойної кислоти. Ефіри п-гідроксибензойної кислоти є білі кристалічні порошки, погано розчинні у воді, розчинні в маслах і дуже добре - в органічних розчинниках. Найкращою розчинністю має ніпагін, тому він частіше застосовується у водних розчинах. Мала токсичність цих речовин дозволяє їх використовувати для лікарських препаратів, призначених для внутрішньовенного застосування, галенових препаратів (сиропу цукрового), настоїв та відварів, концентрованих розчинів, суспензій, рентгеноконтрастних, гормональних та протитуберкульозних засобів, антибіотиків, пероральних емульсій; їх також вводять до складу желатинових капсул. Також широко застосовуються ніпагін та ніпазол для консервування мазей та їх основ.

Допоміжні речовини, що використовуються у розробці складу та технології гелю представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини

Найменування інгредієнта	НД	Призначення інгредієнта
1	2	3
Carbomer 940	ТУ 2219-005-29053342-97 или ТУ 6-02-221-96	Структуроутворювач компонент
Вода очищена	ФС 42-2619-97	Розчинник
Поліетиленоксид (ПЭО-400)	ФС 42-1242-96	Осмотичний-активний компонент та розчинник
Натрій їдкий	ДФУ XI с.120	Нейтралізуючі агенти (до рН 5,5-6,5)
Триетаноламін чистий	ТУ 6-09-2448-86	
Ніпагін	ФС 42-1460-89	Консервант

2.2 Методи дослідження

При створенні м'яких лікарських форм використовувався комплекс методів, серед них:

- інструментальні та фізико-хімічні - для оцінки якості основи (рідкозшитого акрилового полімеру), а також отриманого на цій основі гелю
- технологічні - для отримання гелю
- біофармацевтичні – для оцінки вивільнення діючої речовини з лікарської форми;
- математико-статистичні – для обробки даних, отриманих у проведених досліджах.

Висновки до розділу 2

1. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини що була використанні в розробці лікарського засобу.

2. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико–хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для застосування під час розробки їх складу та технології.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ

У комплексному лікуванні герпетичних уражень важливе місце приділяється препаратам, що стимулюють метаболічні процеси, у вигляді різних зовнішніх лікарських форм. Відомо, що застосування м'яких багатокомпонентних лікарських форм дозволяє активно втручатися протягом лікувального процесу і дає значний лікувальний ефект, скорочуючи період загоєння в 2-2,5 рази [14, 15, 16, 17, 19].

Поєднання активної мазевої основи з лікарськими речовинами, що застосовуються для лікування герпетичних ерозій і виразок, може підвищити ефективність багатокомпонентних МЛФ, що розробляються. Подальше, більш ефективне використання створення гелю з активною основою для лікування герпесу представляє практичний інтерес. При розробці складу та технології гелю на основі трави солодушки основна увага приділялася встановленню концентрації лікарської речовини, вибору основи, її стабільності та вивільненню [18, 21, 22, 23, 24].

З метою вибору ефективної концентрації в МЛФ використовували літературні данні.

Останнім часом за кордоном широко поширені гелеві композиції лікарських речовин на основі акрилової та метакрилової кислот (РАПи), які мають хорошу стабільність і не змінюють своїх консистентних властивостей при високих температурах [29, 31, 33, 34].

В Україні вперше за літературними джерелами було обґрунтовано застосування РАП (марок САКАП, акмід та аксів) як допоміжні речовини у фармацевтичній технології. Було розроблено ряд лікарських препаратів з використанням даних полімерів як структури утворювачів. В даний час промисловістю випускаються РАПи, що отримали назву Carbomer [5, 6, 7, 11]. Використання Carbomer як основи надає мазі комплекс цінних властивостей, що мають велике практичне значення: високий ступінь набухання в різних розчинниках, значну здатність, що загущує, стабільність в'язкісних

властивостей в широкому діапазоні температур і рН. Крім того, РАП та його солі у вигляді дрібнодисперсних порошоків можуть застосовуватися для лікування виразок, так як за рахунок осмотичної активності полімеру забезпечується відтік ексудату та некротичних мас.

У зв'язку з цим як основотворчий компонент був використаний РАП - Carbomer, що має велику схильність до структуроутворення [5, 6, 7, 11].

3.1 Експериментально-теоретичне обґрунтування складу та технології гелю

В даний час більшість м'яких лікарських форм з противірусними препаратами, що використовуються в лікувальній практиці, випускаються на гідрофобних або емульсійних засадах. Відомо, що вазелін веде до утворення шару рідини, що прогрівається, і створює сприятливі умови для розвитку мікроорганізмів, крім того, це може спричинити мацерацію шкіри. Внаслідок цього уповільнюється лікувальний та протизапальний процес та затримується фаза репарації. Як показав ряд біофармацевтичних досліджень, у цьому випадку вивільнення лікарських речовин не сприяє їх проведенню в глибокі тканини і не забезпечує створення високої концентрації лікарської речовини [20-26]. Використання гідрофобних та емульсійних основ також мало виправдане через низьку осмотичну активність. Враховуючи біофармацевтичні положення, нами були розроблені сучасні м'які лікарські форми на абсорбційній гідрофільній основі, яка змогла б забезпечити високу терапевтичну активність при лікуванні герпесу.

3.1.1 Вивчення розчинності

З біофармацевтичної точки зору найбільш оптимальною є присутність діючої речовини у гелевій формі у вигляді розчину. У зв'язку з цим, першим етапом досліджень при розробці технології гелю стало вивчення його розчинності. Вивчення розчинності проводили за методикою ДФ XI. В якості розчинників використовували воду очищену, етанол, поліетиленоксид, димексид, пропіленгліколь, а також суміші вода-етанол-поліетиленоксид,

вода-поліетиленоксид, вода-димексид з різними співвідношеннями компонентів. Отримані результати подано у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розчинність естракту трави солодушки у різних розчинниках

Розчинник	Температура	Примітка
Спирт етиловий	20 °С	ПНР
Вода очищена	20 °С	ПНР
Поліетиленоксид	20 °С	ЛР
Діметилсульфоксид	20 °С	ЛР
Пропіленгліколь	20 °С	ПР
ПЕО: вода 3:1	20 °С	ПР
ПЕО: вода 3:1	60 °С	ЛР
ПЕО: вода 1:1	20 °С	Р
ПЕО: вода 3:2	20 °С	Р
ПЕО: вода 3:2	60 °С	ЛР
ПЕО: вода 1:2	20 °С	ПР
ПЕО: вода 1:2	60 °С	ПР
ПЕО: вода 1:3	20 °С	ПР
ПЕО: вода 1:3	60 °С	ПР
ДМСО: вода 2:1	20 °С	Р
ДМСО: вода 1:2	20 °С	Р
ДМСО: вода 1:3	20 °С	ПР
ПЕО : спирт : вода 1:1:2	20 °С	ПР
ПЕО : спирт : вода 1:1:2	60 °С	ПР

ЛР - легко розчинний;

Р - розчинний;

ПР - помірно розчинний;

ПНР - практично нерозчинний.

Як видно з представлених у таблиці даних, естракт трави солодушки розчинний у поліетиленоксиді та ДМСО при кімнатній температурі, практично нерозчинний у воді очищеної та етиловому спирті, помірно розчинний у пропіленгліколі. Найкраща розчинність естракту трави солодушки досягається в системах розчинників ПЕО: вода (3:1 та 3:2), в останньому співвідношенні – при нагріванні до 60 °С. У даних системах розчинників досягається максимальна розчинність екстракту та утворюється стійкий розчин.

У ході реологічних досліджень було встановлено, що зі збільшенням кількісного вмісту ПЕО-400 у складі гідрогелевої основи значення ефективної в'язкості зменшувалася, а при концентрації ПЕО-400 більше 80 % спостерігалось розрідження основи, що підтверджується літературними даними [30, 31]. Експериментальними дослідженнями було встановлено, що використання ДМСО як розчинник недоцільно, оскільки з часом розчин загущувався.

У зв'язку з цим оптимальною була обрана система розчинників (ПЕО-400: вода) у співвідношенні 3:2. При розробці гелю поряд з приготуванням розчину лікарської речовини, важливим було приготування гелевої основи.

3.1.2 Розробка основи

Для забезпечення необхідної стабільності гелю необхідно було підібрати основу, яка забезпечувала б весь комплекс необхідних структурно-механічних та медико-біологічних властивостей даних лікарських форм відповідно до їх терапевтичної дії.

У зв'язку з цим як основоутворюючий компонент нами був використаний РАП-Carbomer-940, який має велику схильність до структуроутворення і здатний до утворення структурованих і гранично сульфатованих дисперсійним середовищем плівок на поверхні розділу фаз [32]. Для обґрунтування складу та раціональної технології гелевої основи було проведено дослідження з вивчення факторів, що впливають на процес структуроутворення гелів.

Для характеристики структурно-механічних властивостей основ МЛФ було обрано такі показники: ефективна в'язкість та напруження зсуву. До факторів, що впливають на структурно-механічні властивості гелевих основ, відносяться: природа розчинника, концентрація полімеру, тип агента, що нейтралізує, присутність допоміжних речовин та ін [16].

Враховуючи вплив структурно-механічних властивостей на такі терапевтичні та споживчі якості МЛФ, як вивільнення лікарських речовин, фасування та екструзія з туб, зручність та легкість нанесення, нами були

проведені дослідження з вивчення факторів, що впливають на структуроутворення обраної нами основи – Carbomer

Порівняльний аналіз загущувальної здатності застосовуваних у фармацевтичній практиці гідрофільних основ показав, що за своєю здатністю, що загущає, Carbomer в 2,5 рази перевищує Na - КМЦ, в 3 рази натрію альгінат і в 6 разів бентоніт.

Такі високі показники в'язкості за порівняно малих концентраціях має лише один полімер - карбопол (США) [14]. Вивчення процесу набухання структур утворювача було необхідним етапом роботи, у зв'язку з тим, що здатність полімеру до набухання - це фактор, що визначає переведення полімеру гелеподібний стан. Здатність набухати в розчинниках оцінювали за граничним ступенем набухання. З цих рис. 3.1. видно, що Carbomer відноситься до обмежено набухають полімерів, про що свідчить рівноважний стан, що настає протягом 24 годин в системі полімер - середовище (розчинник). Встановлено, що швидкість та максимальний ступінь набухання Carbomer зменшується залежно від діелектричної проникності розчинника, наприклад, у ряді вода, димексид, ПЕО – вода, пропіленгліколь.

Як, видно, із рис. 3.1. зміна властивостей розчинника при переході від сильно полярного до менш полярного призводить до ослаблення гідрофобних взаємодій, що в свою чергу відбивається на зміні в'язкості. Так, при заміні води на пропіленгліколь (ПГ) погіршуються умови структуроутворення, що пояснюється взаємодією дифільних молекул ПГ з полярними групами полімеру.

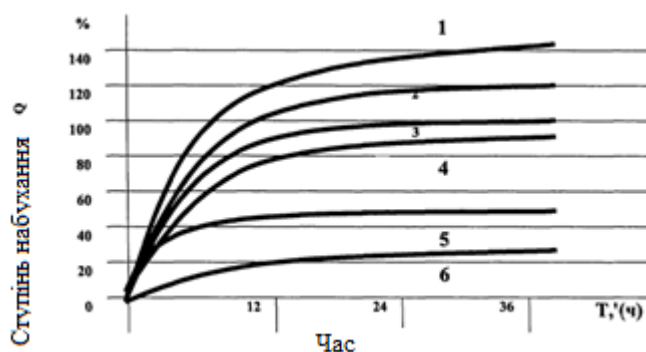


Рис. 3.1. Кінетика набухання Carbomer у різних розчинниках.

- 1-вода;
- 2 – димексид;
- 3- ПЕО -400: H₂O 1:3;
- 4 - ПЕО-400: H₂O = 3:2;
- 5 - ПЕО -400: H₂O = 3:1;
- 6-пропіленгліколь

При виборі оптимальної системи з урахуванням результатів вивчення розчинності екстракту сухого солодушки трави, і ступеня набухання Carbomer, використовували суміш розчинників ПЕО-400 з водою в різних співвідношеннях.

Встановлено, що РАП не набухає у ПЕО-400, але добре набухає у бінарній суміші з очищеною водою. У процесі вивчення ступеня набухання в системі вода-ПЕО нами встановлено, що розчинність екстракту сухого солодушки трави в системі розчинників зі збільшенням вмісту ПЕО-400 зростає, але при цьому швидкість набухання полімеру уповільнюється та зменшується ступінь набухання. Як критерій оцінки загущаючої здатності досліджуваних систем була обрана ефективна в'язкість, яка є макроскопічною характеристикою будь-якої структурованої системи, значення якої відображають індивідуальні властивості структурних елементів та міжмолекулярну взаємодію.

В умовах експерименту була вивчена залежність ступеня та швидкості набухання Carbomer в системі ПЕО: вода з різним співвідношенням компонентів (рис 3.1).

Отримані результати показали, що кінетика набухання Carbomer залежить від співвідношення компонентів системи ПЕО: вода. Так, розчинність екстракту сухого солодушки трави в системі ПЕО: вода (3:1) зростає, але при цьому швидкість набухання полімеру уповільнюється і зменшується ступінь набухання. В системі ПЕО: вода (3:2) екстракт сухий солодушки трави також розчиняється, але при цьому збільшується швидкість набухання РАП. Таким чином, обрана система розчинників ПЕО: вода (3:2) є

оптимальною, так як в ній максимально розчиняється екстракт сухої солодушки трави і набухає полімер.

3.1.3 Залежність впливу кількості полімеру на реологічні показники та структурну стабільність основи

Важливою характеристикою гелевих основ як носіїв лікарських речовин у м'яких лікарських формах є їх структурно-механічні властивості. Вони можуть бути описані комплексом реологічних параметрів, з яких основні: гранична напруга зсуву, тиксотропність, а також ефективна в'язкість [5, 6, 7].

Вивчення реологічних властивостей гелевих основ має велике теоретичне та практичне значення, так як більшість застосовуваних МЛФ відноситься до структурованих дисперсних систем і мають певні фізико-механічні або реологічні властивості, які впливають на терапевтичні та споживчі якості мазей.

З побудови реограмм плинності можна дійти невтішного висновку про будову гелевих систем і, порівняно з реологічним оптимумом, вибрати найбільш перспективні. Склад експериментальних зразків гелевих основ та Carbomer представлений у таб. 3.2.

Таблиця 3.2

Склад експериментальних зразків основи гідрогелю Carbomer

Найменування компонента	Кількість компонента в м				
	Досліджувані зразки				
	1	2	3	4	5
Carbomer	0,8	1,0	1,5	2,0	3,0
Натрію гідроксид або триетаноламін	до рН 5,5-7,5				
ПЕО-400	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Вода	до 100				

Легкість нанесення МЛФ на тканини або слизову оболонку асоціюється у пацієнта з тими зусиллями, які він докладає для розподілу на поверхні шкіри

певної кількості мазі. Цей процес є аналогічним тому, що відбувається під час зсуву в'язко - пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, що витрачається пацієнтом, аналогічно напрузі зсуву, яке характеризує опір матеріалу зсувним деформаціям [20,21].

На реологічні властивості основ можуть впливати й інші фактори: концентрація вхідних інгредієнтів, рН і температура, найважливішими є концентрація Carbomer і осмотична активність компонентів. Зміна концентрації Carbomer істотно впливала як на величину ефективної в'язкості, так і на глибину структуроосвітніх процесів у системі (рис. 3.2.).



Рис. 3.2. Залежність ефективної в'язкості гелевих основ Carbomer від концентрації полімеру

A і B – межі реологічного оптимуму

Як видно із рис. 3.2. збільшення концентрації Carbomer веде до підвищення значень ефективної в'язкості у всіх основ. Для вивчення тиксотропних властивостей будували криві кінетики деформації гідрогелів у координатах: швидкість зсуву - напруга зсуву в області зміни градієнтів швидкості течії від малих до великих (в межах 5,4-180,0 с⁻¹) і від великих до малих (рис. 3.3 .) На рис.3.3 представлені реограми течії гідрогелів РАПа з різним вмістом полімеру. Як видно, зі збільшенням концентрації полімеру відбувається збільшення площі «петель гістерезису», що свідчить про зростаючу глибину структуроутворення в системі зі збільшенням концентрації Carbomer. свідчить про малий час релаксації напруг і прояв слабких взаємодій міжмолекулярних структуроутворюючих сил, крім того, дослідження з

вивчення тиксотропних властивостей дозволяють вважати, що водні системи Carbomer є структурованими і слаботиксотропними.

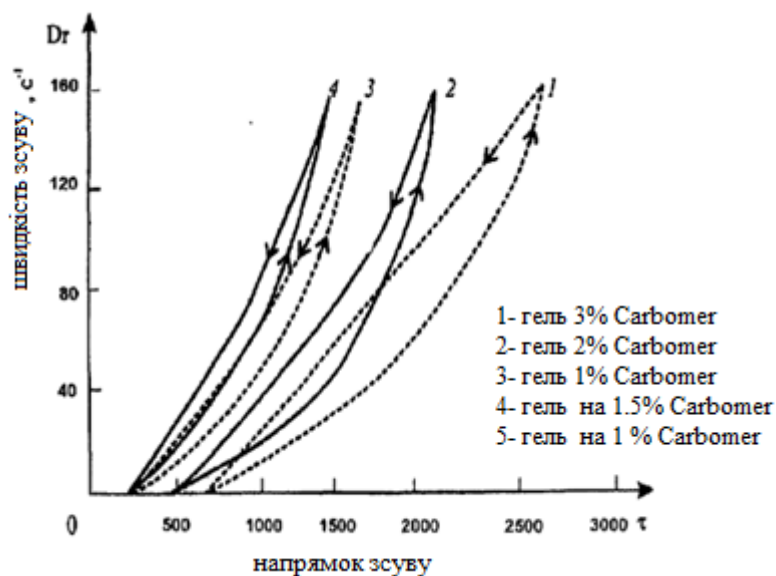
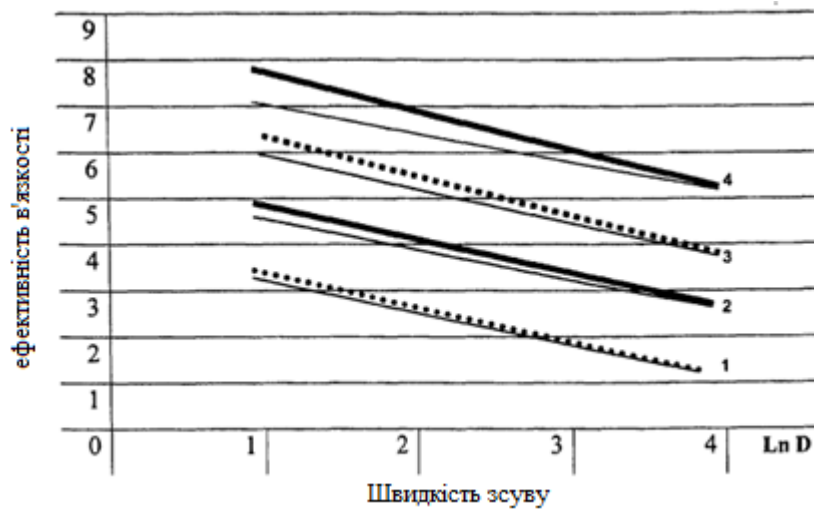


Рис. 3.3 Реограма перебігу гелевих систем на основі Carbomer при різних концентраціях полімеру

Таким чином, Carbomer, володіючи високими властивостями, що загущають, визначає утворення гелевих систем і зміна його концентрації надавало істотний вплив як на величину ефективної в'язкості, так і на глибину структур освітніх процесів в досліджуваній системі. За розрахованими значеннями ефективної в'язкості гелевих систем будували графіки залежності в'язкості від швидкості зсуву в логарифмічних координатах. Як показано на рис. 3.4 залежності $\lg \eta$ від $\lg D\dot{\gamma}$ прямо пропорційні і характеризують досліджувані зразки структуровані системи. Таким чином, встановлено, що оптимальні значення концентрації РАП, що дозволяють отримати рівень в'язкості, що забезпечує місцеву поверхневу дію та стабільність, лежать в області концентрацій полімеру від 0,6 до 3,0%, при подальшому збільшенні концентрації полімеру логарифм ефективної в'язкості практично не змінюється. Однак, використання РАП у концентрації від 2 до 3% призводить до отримання високов'язких гелів, що у свою чергу ускладнює фіксацію гелю на шкірі та вилучення його з туб. У зв'язку з цим ми вибрали 1 % концентрацію

РАП, що дозволяє отримувати гелеві системи, відповідні реологічному оптимуму концентрації.



Концентрація Carbomer: 1- 0.8%; 2- 1 %; 3- 1,5 %; 4- 3 %.

Рис. 3.4 Залежність ефективної в'язкості гідрогелів Carbomer від градієнта швидкості зсуву.

3.1.4 Вплив типу нейтралізуючого агента на в'язкість гелів Carbomer

В результаті попередніх досліджень нами було встановлено, що водні дисперсії Carbomer в інтервалі концентрацій від 0,1 до 2,0% мають рН від 3,2 до 4,5 і не є структурованими системами, що узгоджується з даними літератури з вивчення властивостей полімерів акрилового ряду. Гелеутворення в системах РАП можливе лише при їх нейтралізації сполуками основного характеру, зокрема, що містять гідроксильні та аміногрупи.

Одним з факторів, що впливають на структуроутворення гелевих систем на основі Carbomer, є ступінь нейтралізації та тип нейтралізуючого агента. З рис.3.5 видно, що в'язкість полімеру залежить від його розчинів рН при впливі в інтервалі рН 3,2 - 11,0. Зі зростанням ступеня нейтралізації спостерігається підвищення значень ефективної в'язкості, що пов'язано зі збільшенням гідродинамічного обсягу набряклих полімерних частинок.

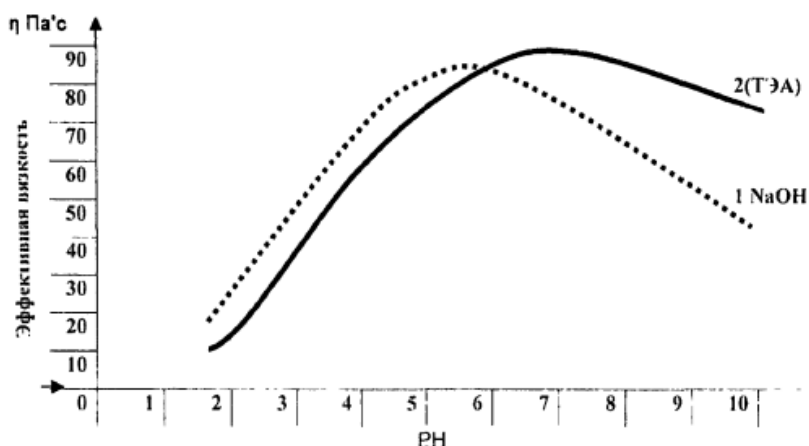


Рис.3.5 Залежність ефективної в'язкості від рН середовища

1-гідрогель Carbomer 1%, нейтралізований NaOH,

2-гідрогель Carbomer 1%, нейтралізований ТЕА;

При загущенні натрію гелю гідроксидом і перемішуванні утворювалися однорідні прозорі гелі. При цьому видиме загущення починалося відразу ж при додаванні перших порцій агента, що нейтралізує. Характер залежності впливу ступеня нейтралізації гелів і типу агента, що нейтралізує, на їх в'язкісні характеристики представлений на рис. 3.5, який показує, що для гелів Carbomer, нейтралізованих гідроксидом натрію отримані криві відображають наступне: зі збільшенням величини рН від 3,2 до 6,5 відбувається різке зростання в'язкості гелів - приблизно в 5 разів для 1% гелю. Інтервал рН від 8,8-14,0 характеризується помітним зниженням в'язкості гелів.

Крива залежності гелів, нейтралізованих ТЕА показує, що у всьому досліджуваному інтервалі рН від 3,2-8,8 в'язкість суттєво збільшується, а при подальшій зміні рН гелю його в'язкість змінюється незначно (рис.3.5.). В інтервалі значень рН від 8,8 до 11,0 ефективна в'язкість основ залишається практично без зміни, що можна пояснити комплекс утворенням полікислоти з досліджуваними амінами. Вплив концентрації нейтралізуючих агентів та рН мазевої основи було вивчено докладніше в інтервалі рН 4,5-7,5, оскільки слабокисла або нейтральна реакція мазевих основ сприяє загоєнню пошкоджених поверхонь шкіри та слизових оболонок посилюючи бактерицидні властивості.

Перспективно в технології МЛФ застосування органічних амінів, які дозволяють отримати гелі, що мають практично постійні в'язкі характеристики в широкому інтервалі значень рН (5,5-11). Включений до складу гелю триетаноламін проявляв себе як нейтралізуючий агент і дозволяв отримати гелеві основи з практично постійними показниками реологічних в широкому інтервалі значень рН (рис. 3.5.).

За допомогою експериментальних досліджень було встановлено, що для повної нейтралізації 1 г Carbomer витрачається 1,0 г триетаноламіну або 0,24 г гідроксиду натрію. Для найбільш повного та рівномірного перебігу реакції нейтралізуючі агенти використовували у вигляді розведених розчинів. Також було встановлено, що порядок введення триетаноламіну і розчину гідроксиду натрію впливає на стабільність гелю, тому необхідно додавати нейтралізуючі агенти безпосередньо до набряклого полімеру. Введення лужних компонентів необхідне нейтралізації карбоксильних груп, присутніх в Carbomer.

3.1.5 Вивчення осмотичної активності гелевих систем з урахуванням Carbomer

З літературних даних відомо, що ПЕО легко вивільняє лікарські речовини, завдяки своїм осмотичним властивостям очищає та підсушує пошкоджену поверхню від ексудату, поглинають різні виділення, розчиняє скоринки. ПЕО також виконує роль пластифікатора в зовнішніх лікарських формах, сприяючи підвищенню еластичності плівки, що утворюється на слизовій поверхні, забезпечуючи проникнення діючих речовин в глибину шари, що лежать. Однак підвищення концентрації ПЕО сприяє і небажаному ефекту його вмісту понад 70% може призвести до руйнування біомембрану.

Основними факторами, що впливають на осмотичну активність мазевих основ є природа і концентрація ОАК (осмотично активного компонента). З даних, представлених у таблиці 3.3, можна зробити висновок, що гелева основа, що містить 1% Carbomer і 60% ПЕО-400, може бути використана при лікуванні виразкових герпетичних процесів, що характеризуються рясною ексудацією, при розтині везикул.

Таблиця 3.3

Залежність осмотичної активності основи від концентрації ПЕО-400

Концентрація ПЕО-400	Поглинання води гелевої основою Carbomer 1%
0	80
10	200
20	300
30	450
40	510
50	615
60	760
70	840
80	935

Дані наведені в таб. 3.3. свідчать про те, що спостерігається збільшення осмотичної активності у разі підвищення концентрації ПЕО. Одночасно підвищується і тривалість осмотичної дії, що досягає експериментальної основи 24 годин. Використання такої основи у складі гелю та лініменту для лікування герпетичних висипів забезпечує дегідратуючу, підсушуючу дію при висипанні везикул, утворенні герпетичних виразок протягом усього періоду хвороби. Існуючі мазеві основи з осмотичною активністю при поглинанні ексудату перетворюються на розчин і, як правило, стікають з покриваної поверхні. Відмінною властивістю розробленої основи є збереження гелевої структури, що обумовлено високою здатністю РАП, що загущає. Введення до складу МЛФ ПЕО-400 у концентрації 60 % забезпечує регулювання дегідратуючої дії та дозволяє використовувати гель при різній тяжкості герпетичних уражень: від герпетичних висипань до розтину везикул та можливого приєднання вторинної інфекції. Введення структуроутворювального компонента Carbomer значно змінює осмотичну активність ПЕО, тобто осмотична активність основи зростає у 7,6 разів. Наявність максимумів ефективною в'язкості у основ, що містять ПЕО-400, можна пояснити взаємодіями молекул ПЕО з полярними сополімерними молекулами. З рис.3.6 видно, що при зміні концентрації ПЕО-400 від 1% до

80% значення ефективної в'язкості залишалися в інтервалі, що не перевищує $4,5 \text{ Па}\cdot\text{с}^{-1}$. При цьому осмотична активність основи збільшувалася майже в 10 разів. Ця властивість з'явилася визначальним при виборі основи, що містить 60% ПЕО-400, як найбільш перспективною при створенні МЛФ з осмотичною активністю для лікування герпетичних висипань. При концентрації ПЕО-400 більше 80% спостерігалось розрідження основи, а при концентрації ОАК менше 60% - утворення щільної системи, що важко наноситься на поверхню шкіри. Осмотичні властивості основи у своїй змінювалися незначно. На рис. 3.7 представлена реограма перебігу експериментальних систем з різним вмістом ПЕО у системі ординат швидкість зсуву - напруга зсуву.

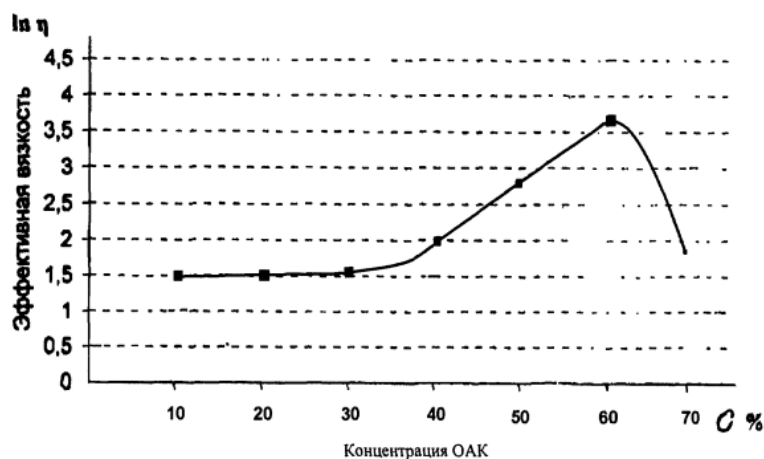
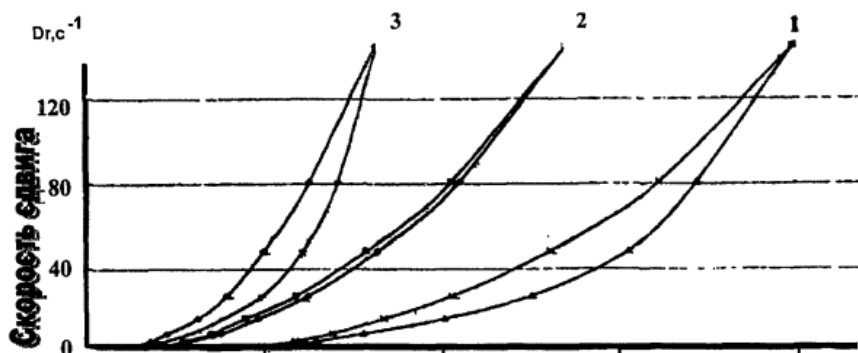


Рис. 3.6 Залежність ефективної в'язкості основи від концентрації ПЕО $D_r=27.0 \text{ с}^{-1}$



1-ПЕО-400 20%, Carbomer 1%; 2-ПЕО-400 60%, Carbomer 1%; 3-ПЕО-400 80%, Carbomer 1%

Рис. 3.7 Вивчення структурно-механічних властивостей експериментальних систем із різним змістом ПЕО

Дані реограми свідчать про те, що досліджувані системи є структурованими.

3.2 Розробка оптимального складу гелю екстракту сухого солодушки трави 2 %

При розробці складу гелю екстракту сухого солодушки трави керувалися такими принципами: основа повинна добре наноситися на шкіру, легко змиватися водою, мати стабільність, здатність легко сприймати та вивільняти лікарську речовину, а також мати приємний зовнішній вигляд та консистенцію. Встановлено, що введення екстракту сухого солодушки трави в кількості 2 % від загальної маси гелю не впливало на значення в'язкості та процеси структуроутворення, які визначаються шляхом оцінки низки реологічних параметрів: дотичної напруги зсуву, ефективної в'язкості, структурної стабільності, коефіцієнта динамічного розрідження. Вимірювання реологічних параметрів здійснювали на ротаційному віскозиметрі. Розрахунок ефективної в'язкості проводили за формулами, описаними у розділі 2 . На підставі проведених досліджень гідрогелевих систем з Carbomer, описаних у попередніх розділах, було запропоновано наступний склад гелю.

Таблиця 3.4

Склад гелю з екстрактом сухим солодушки трави 2%

Найменування компонента	Гель (г)
Екстракт сухий солодушки трави	2,0
Carbomer	1,0
Натрію гідроксид або Триетаноламін	до рН=5,5-6,5
ПЕО-400	60,0
Ніпагін	0,1
Вода очищена	До 100,0

Про склад можна сказати наступне: Екстракт сухий солодушки трави використовується як лікарська речовина, ПЕО-400 як розчинник його і

осмотично активний компонент, крім того, він володіє, згідно з літературними даними, незначною антимікробною активністю. Carbomer є структуроутворюючим компонентом - основою, гідроксид натрію і триетаноламін додаються в якості нейтралізуючих агентів утворюється кислого гелю, вода очищена входить до складу основи для набухання полімеру і утворення гелю. Для запобігання гелю від мікробної контамінації до складу вводили консервант ніпагін. Консерванти є інгібіторами росту тих мікроорганізмів, які потрапляють у лікарські препарати у процесі їх багаторазового використання. Вони дозволяють знизити бактеріальне обсіменіння лікарської форми та граничну кількість непатогенних мікроорганізмів у ній.

3.3 Розробка технології гелю з екстрактом сухим солодушки трави 2 %

Результати проведених досліджень дали змогу розробити технологічну схему виробництва гелю.

1 стадія.

На першому етапі розраховану кількість Carbomer насипають тонким шаром на поверхню розрахованої кількості системи розчинників - ПЕО-400: очищена вода = 60:40 і залишають у ємності для набухання протягом 3-5 годин. Потім систему перемішують за допомогою механічної мішалки до отримання гомогенного гелю. Після цього при постійному перемішуванні вводять нейтралізуючий агент-триетаноламін або гідроксид натрію - для отримання заданого значення рН середовища (5,5-6,5). Введення нейтралізуючого агента призводило до загущення системи та підвищувало рівень в'язкості. Систему перемішують за допомогою швидкісної мішалки. Отриманий гель залишають до повного завершення структуроутворення протягом 10-12 годин.

2 стадія.

Приготування власне гелю. Екстракт сухий солодушки трави і ніпагін розчиняють у системі розчинників при нагріванні на водяній бані при

температурі 50-60°C, охолоджують і вводять в нейтралізований гідрогель Carbomer, ретельно перемішують. Отриманий гель є однорідною, прозорою, в'язкою масою з жовтуватим відтінком. Технологічна схема виробництва представлена на рис 3.8.

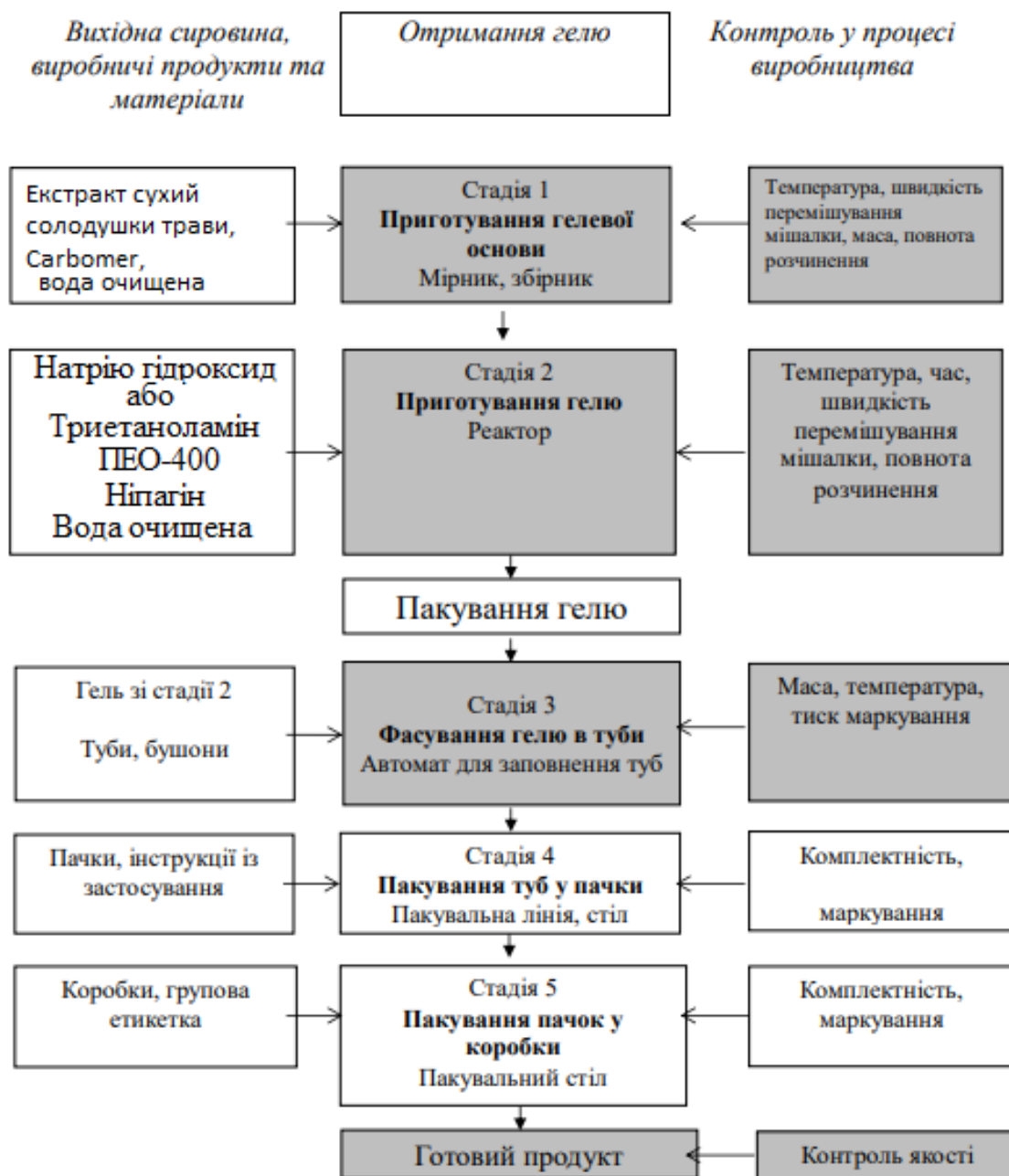


Рис. 3.8 Технологічна схема виробництва гелю з екстрактом сухим солодушки трави

Висновки до розділу 3

1. В результаті проведених досліджень встановлено вплив різних факторів на реологічні характеристики гелів на основі Carbomer. Підбираючи концентрацію полімеру, розчинника, враховуючи ступінь нейтралізації, можна керувати реологічними властивостями гідрогелів.

2. Вивчено вплив допоміжних речовин на структуроутворення гелевих основ. З'ясовано характер впливу механічної обробки на структурно-механічні властивості гелевих систем Carbomer.

3. Підібрано оптимальне співвідношення розчинників (ПЕО-вода 3:2), що забезпечують високу набрякальну здатність Carbomer у та хорошу розчинність лікарської речовини. Результати дослідження ефективної в'язкості, напруги зсуву, коефіцієнтів динамічного розрідження вказують на високу стабільність розроблених систем.

4. Встановлено залежність структурно механічних властивостей гелю від концентрації полімеру та рН розчинів: - вибрано концентрацію Carbomer 1 %, що дозволяє одержувати гелеві системи, що відповідають реологічному оптимуму консинстенції для гідрофільних систем; - відзначено зростання ефективної в'язкості гідрогелів полімеру при збільшенні значень рН середовища та при підвищенні процентного вмісту осмотично-активного компонента - ПЕО-400; - технологія гелю, яка полягає у введенні лікарської речовини у вигляді розчину в гель на основі Carbomer, нейтралізований триетаноламіном або натрію гідроксидом.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз літератури показує, що серед лікарських форм місцевого застосування має місце тенденція до зростання асортименту та обсягу випуску м'яких лікарських форм.

2. Дані літератури свідчать, що події останніх десятиліть у світі повсюдно та різко активізувалися давно відомі хвороби, серед яких значне місце займають захворювання вірусної етіології.

3. Актуальний пошук нових ефективних засобів рослинного походження для профілактики та лікування відповідної патології.

4. З метою розширення арсеналу лікарських рослин препаратів та профілактичних засобів, а також для обмеження імпорту аналогів є актуальною розробка МЛФ що містить активний фармацевтичний інгредієнт як солодушка альпійська.

5. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини що була використанні в розробці лікарського засобу.

6. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико-хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для застосування під час розробки їх складу та технології.

7. В результаті проведених досліджень встановлено вплив різних факторів на реологічні характеристики гелів на основі Carbomer. Підбираючи концентрацію полімеру, розчинника, враховуючи ступінь нейтралізації, можна керувати реологічними властивостями гідрогелів.

8. Вивчено вплив допоміжних речовин на структуроутворення гелевих основ. З'ясовано характер впливу механічної обробки на структурно-механічні властивості гелевих систем Carbomer.

9. Підібрано оптимальне співвідношення розчинників (ПЕО-вода 3:2), що забезпечують високу набрякальну здатність Carbomer у та хорошу розчинність лікарської речовини. Результати дослідження ефективної

в'язкості, напруги зсуву, коефіцієнтів динамічного розрідження вказують на високу стабільність розроблених систем.

10. Встановлено залежність структурно механічних властивостей гелю від концентрації полімеру та рН розчинів: - вибрано концентрацію Carbomer 1 %, що дозволяє одержувати гелеві системи, що відповідають реологічному оптимуму консинстенції для гідрофільних систем; - відзначено зростання ефективної в'язкості гідрогелів полімеру при збільшенні значень рН середовища та при підвищенні процентного вмісту осмотично-активного компонента - ПЕО-400; - технологія гелю, яка полягає у введенні лікарської речовини у вигляді розчину в гель на основі Carbomer, нейтралізований триетаноламіном або натрію гідроксидом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Волянський Ю. Л., Бобрицька Л. О. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру. *Запорозьський медичний журнал*. 2011. Т. 13, № 6. С. 103–105. 128
2. 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.
3. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 93–94.
4. 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. 130
5. Державна фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 1–е вид., 2 допов. Харків : Держ. п–во «Науково–експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Державна фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 1–е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.
8. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, 2018. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.03.2024).

9. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 8–15.
10. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борах та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2. С. 53–58.
11. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
12. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54. 131
13. 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
14. 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.
15. Імунотерапевтичні підходи у лікуванні герпетичних інфекцій / О. І. Скроцька та ін. *Наукові праці НУХТ*. 2012. № 47. С. 23–28.
16. Інфекційні хвороби : підручник / за ред. А. В. Черновіл, Р. Ю. Грицко. Київ : Медицина, 2012. 432 с.
17. Кащенко І. М. Диференційований підхід до лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку з урахуванням цитокінового статусу : дис. к-та мед. наук: 14.01.01 / Державна установа «Інститут урології Національної академії медичних наук України». Київ, 2015. 156 с. 133
18. Кієнко Л. С., Гриценко В. І., Бобрицька Л. О. Розробка методик контролю якості мазі з ацикловіром та мірамістином. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної*

направленості дії : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 225–226.

19. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики. *Семейная медицина*. 2013. № 4 (48). С. 17–24. 135
20. Методологічні аспекти створення м'якої лікарської форми противірусної дії / В. І. Гриценко та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 21–26.
21. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52–57. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453 (дата звернення: 25.03.2024).
22. Переваги складу та активності нової комбінованої мазі з етонієм у лікуванні ранового процесу / Л. Б. Іванчик та ін. *Врачебное дело*. 2019. № 1-2. С. 126–133. DOI: 10.31640/JVD.1-2.2019(19) (дата звернення: 25.03.2024).
23. Перспективи створення противірусного лікарського препарату на основі сировини синтетичного походження / О. С. Бурдак та ін. *Вісник фармації*. 2019. № 1 (97). С. 26–32. DOI: 10.24959/nphj.19.2 (дата звернення: 25.03.2024).
24. Пирогова В. І., Голюк Н. Я., Вереснюк Н. С. Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи. *Здоровье женщины*. 2012. № 5 (71). С. 69–73.
25. Попова О. І. Герпетична інфекція як провідна медико-соціальна проблема. *Современная стоматология*. 2013. № 2. С. 48–50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839615/> (дата звернення: 25.03.2024).
26. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів / Т. А. Шостак та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 136–139.
27. Розробка і валідація методики кількісного визначення ацикловіру та мірамістину у складі м'якої лікарської форми / В. І. Гриценко та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 4 (64). С. 10–17.

28. A review on self-emulsified drug delivery system / P. Thakare et al. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*. 2016. Vol. 3 (2). P. 140–153.
29. DNA sensing independent inhibition of herpes simplex virus type 1 replication by DAI/ZBP1 / T.H. Pham et al. *Journal of virology*. 2013. Vol. 87. P. 3076–3086.
30. Diefenbach R. J., Fraefel C. *Herpes Simplex Virus: Methods and Protocols* / Humana Press, Springer Science+Business Media, 2014. 331 p.
31. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012 / K. J. Looker et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 10. P. 1–23.
32. Hrytsenko V. I., Kienko L. S., Bobrytska L. O. The study of the antimicrobial activity of a soft dosage form with the antiviral effect. *Clinical pharmacy*. 2019. Vol. 2, № 23. P. 25–28.
33. Herpes virus, oral clinical signs and qol: systematic review of recent data / C. Salvatore et al. *Viruses*. 2019. Vol. 11, № 463. P. 1–18. DOI: 10.3390/v11050463
34. Levachkova L. V., Yarnykh T. G., Litvinova O. M. Antivirals: today and the prospects of development in Ukraine. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 6. С. 18–22.
35. Surface active agents as excipients in semi-solid dosage forms / W. Musial et al. *Romanian Biotechnological Letters*. 2015. Vol. 20 (2). P. 10257–10268.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

17-19 квітня 2024 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2024

складом у вигляді лікарського рослинного збору. Дане рішення буде сприяти розширенню асортименту специфічних економічно доступних фітопрепаратів для лікування СПК.

Висновки. Досліджено етіологічні чинники СПК та його розповсюдженість в Україні та світі. Ґрунтуючись на результатах маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку та літературних даних щодо клінічних результатів лікування СПК фітопрепаратами, запропоновано розробку комплексного лікарського рослинного збору в умовах аптек.

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

Сало В.Ю., Марченко М.В.

Науковий керівник: ас. Марченко Я.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
yasiamarchenko@gmail.com

Вступ. На сьогоднішній день противірусні лікарські засоби є актуальними, та дуже розповсюджені. Особливу групу займають препарати рослинного походження. Ці препарати відрізняються, як правило, широким спектром дії та діапазоном лікувальних властивостей, гарною переносимістю у терапевтичних дозах. Найбільшу загрозу здоров'ю становлять герпесвірусні інфекції, летальність яких сягає 20%, а частота інвалідизації – 50%. За даними ВООЗ, близько 90% загальної популяції населення земної кулі інфіковано вірусом простого герпесу (ВПГ), а приблизно у 10-20% спостерігаються ті чи інші клінічні прояви герпесвірусної інфекції.

Мета дослідження. Теоретичне обґрунтування складу гелю для застосування у складі противірусного лікарського засобу.

Матеріали та методи. Опрацювання літературних джерел за темою дослідження для вибору перспективних АФІ.

Результати дослідження. На сьогодні все більшої значущості набуває розробка лікарських форм зовнішнього застосування, що містять як діючу речовину лікарську рослинну сировину, для лікування різних видів герпесу. Тому розробка нових лікарських засобів на їх основі є доцільною та актуальною.

Науково обґрунтовано та розроблено технологію гелю з використання екстрактів сухих *Hedysarum alpinum L.*, *Hedysarum flavescens Regel et Schmalh* та на основі рідко зшитого акрилового полімеру – «Carbomer 940». На підставі фізико-хімічних досліджень властивостей основ з різним вмістом «Carbomer 940» та допоміжних речовин розроблено оптимальний склад гелю з екстрактами сухими *Hedysarum alpinum L.*, *Hedysarum flavescens Regel et Schmalh*.

Висновки. В результаті проведених досліджень встановлено вплив різних факторів на реологічні характеристики гелів на основі «Carbomer 940». Підбираючи концентрацію полімеру, розчинника, враховуючи ступінь нейтралізації, можна керувати реологічними властивостями гідрогелів. Вивчено вплив допоміжних речовин на структуроутворення гелевих основ.