

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему : «ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ
ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм20(4,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Аліна ПЕРМІНОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних
засобів, д.фарм.н., професор Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, к.фарм.н., доцент
Володимир КОВАЛЬОВ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінки, 13 таблиць, 23 рисунка, список літератури з 32 найменувань.

Розробка медичних олівців твердої лікарської форми, що містить у своєму складі ацикловір, ефірну олію пачулі та екстракт алое вера для лікування герпетичних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу типів 1 і 2, розширили обмежений асортимент олівців, забезпечуючи локальну дію, простоту використання, гігієнічність і легкість самостійного застосування пацієнтом.

Ключові слова: медичні олівці, герпес, ацикловір, алое вера, ефірна олія пачулі, технологія.

ANNOTATION

The qualification work consists of 42 pages , 13 tables, 23 figures, and a reference list with the 32 titles of the sources.

The development of medical pencils in solid pharmaceutical form, containing acyclovir, patchouli essential oil, and aloe vera extract for the treatment of herpes infections caused by herpes simplex virus types 1 and 2, expands the limited range of pencils, providing local action, ease of use, hygiene, and ease of self-application by the patient.

Keywords: medical pencils, herpes, acyclovir, aloe vera, patchouli essential oil, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ.....	5
1.1 Герпес як виклик у сучасній вірусології.....	5
1.2 Лікарські засоби, що використовуються для терапії герпесної інфекції.....	10
1.3 Ацикловір як основний препарат у лікуванні герпесу.....	11
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ КОНЦЕПЦІЙ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	16
2.1 Обґрунтування складу перорального засобу для лікування захворювань шкіри.....	16
2.2 Об'єкти дослідження.....	17
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	24
3.1 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів з ацикловіром.....	24
3.2 Обґрунтування діючих речовин у складі засобу.....	27
3.3 Вибір основи для медичних олівців з ацикловіром.....	34
3.4 Технологія виготовлення модельних зразків олівців.....	35
ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41

ВСТУП

Актуальність теми. Герпес, спричинений вірусом простого герпесу 1 та 2 типу (ВПГ-1 і ВПГ-2), є поширеною проблемою серед молодих людей. Характерні висипання, біль та психологічний дискомфорт, пов'язані з цим захворюванням, спонукають науковців до пошуку сучасних ефективних методів лікування та профілактики.

Незважаючи на наявність різних лікарських форм для лікування цієї патології, потреба в нових, більш зручних і ефективних засобах залишається актуальною. Олівці з протигерпесним ефектом можуть стати перспективним напрямком у розробці нових препаратів.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є розробка складу та технології медичних олівців на основі ацикловіру у поєднанні з ефірною олією пачулі та алое вера для ефективного лікування герпесу. Завдання роботи полягають у проведенні огляду літератури, дослідженні переваг медичних олівців у порівнянні з іншими формами лікарських засобів, виборі оптимальних компонентів складу для забезпечення ефективності та безпеки препарату.

Об'єктом дослідження є ацикловір, ефірна олія пачулі, екстракт алое вера, допоміжні речовини, олівець.

Предметом дослідження є розробка складу та технології засобу у формі олівця для лікування герпесу.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані методи досліджень: технологічні, фізичні, фізико-хімічні.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 42 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 13 таблицями та 23 рисунками. Список використаних джерел містить 32 найменувань.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ

1.1. Герпес як виклик у сучасній вірусології

Герпесвірусні захворювання (ГВІ), спричинені вірусами родини *Herpesviridae*, є одними з найбільш поширених вірусних інфекцій, які зустрічаються у всіх куточках світу.

Герпес (з грец. «herpes» — «повзуча, розповсюджувана шкірна хвороба») – це вірусне захворювання, що характеризується появою згрупованих пухирців на шкірі та слизових оболонках.

Вірус простого герпесу (ВПГ) є основним збудником цієї хвороби, яка вважається найпоширенішою між вірусними інфекціями.

Вірус простого герпесу містить великий лінійний дволанцюговий геном ДНК, захищений ікосаедричним капсидом, оточеним білковим шаром, що називається тегументом, і загорнутий в плівку, що містить вірусні глікопротеїни. Вірус має 84 гени, що відповідають за синтез білків, розташовані у 94 відкритих рамках зчитування. Ці гени забезпечують утворення білків, які присутні у регуляції процесів реплікації та інфекційності вірусу. Геноми ВПГ-1 і ВПГ-2 мають складну структуру, що включає дві унікальні ділянки: довгу і коротку. Довга унікальна частина містить 56 генів вірусу, тоді як у короткій їх лише 12. У віріоні присутні 40 білків, серед яких є як вірусні, так і клітинні. Десять із цих білкових сполук глікозильовані, а одинадцять локалізуються на поверхні віріона (рис.1.1).

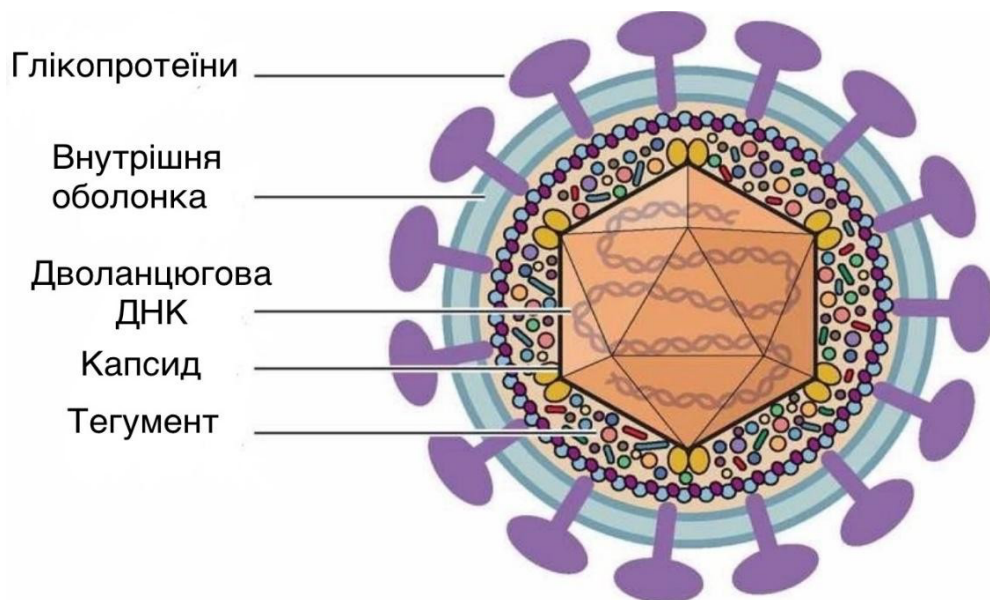


Рис. 1.1. Віріон HSV Лінійна дволанцюгова ДНК утворює серцевину віріону та захищена ікосаедричним капсидом. Тегумент, що складається з багатьох вірусних і клітинних білків, оточує капсид і з'єднує його з оболонкою, де вбудовані вірусні глікопротеїни та інші пов'язані з мембраною білки.

Вірус простого герпесу (ВПГ) є основним збудником цієї хвороби, яка вважається найпоширенішою серед вірусних інфекцій. За статистикою, близько 90% населення Землі є носіями вірусу, однак лише у 5% інфікованих проявляються симптоми хвороби. Більшість людей заражаються ВПГ-1 на ранньому етапі життя через слизову ротової губи, тоді як інфікування ВПГ-2 відбувається пізніше, як правило, статевим шляхом (рис. 1.2). Інфекція одним типом ВПГ зазвичай викликає імунітет для запобігання повторним інфікуванням тим самим серотипом, але не іншим. У решти випадків інфекція протікає без клінічних ознак або наслідків. [6-10, 11-15]

Герпесвірус найчастіше уражає:

- шкіру та очі (напр., викликаючи кон'юнктивіт чи кератит);
- слизові оболонки обличчя;
- слизові оболонки статевих органів;
- центральну нервову систему (напр. енцефаліт, менінгіт).

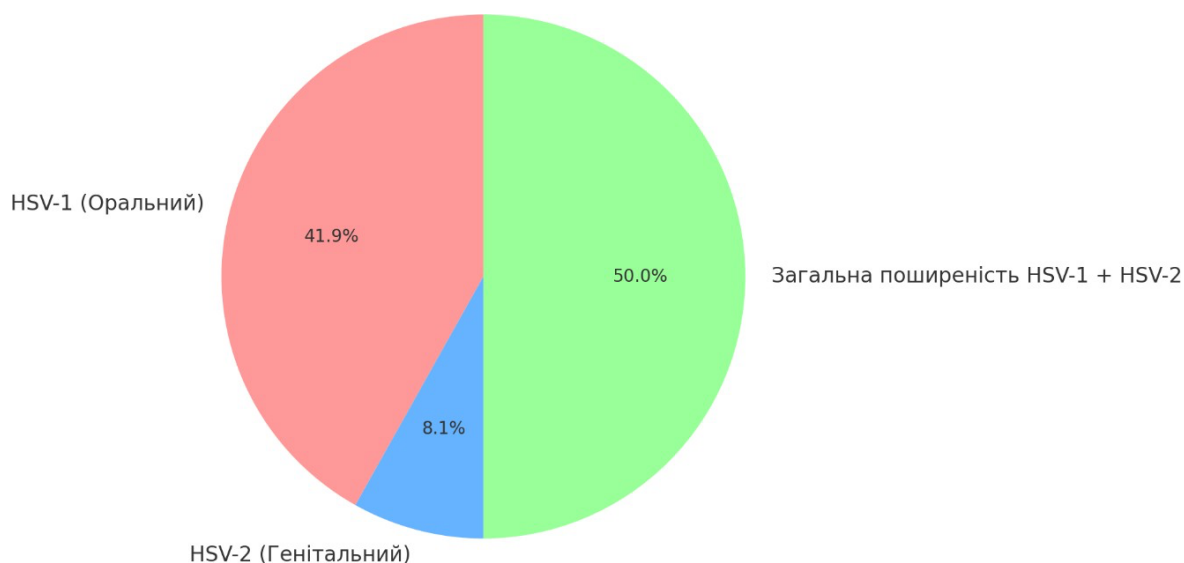


Рис. 1.2. Поширеність вірусів простого герпесу HSV-1 та HSV-2

Вчені з Колумбійського та Манчестерського університетів підтвердили, що вірус герпесу відіграє певну роль у розвитку хвороби Альцгеймера, форми старечого недоумства.

Вірус простого герпесу першого типу (HSV-1) (Рис. 1.3) зазвичай викликає інфекцію на обличчі та в районі рота, і є найпоширенішою формою цієї хвороби, яку зазвичай асоціюють із «застудою».

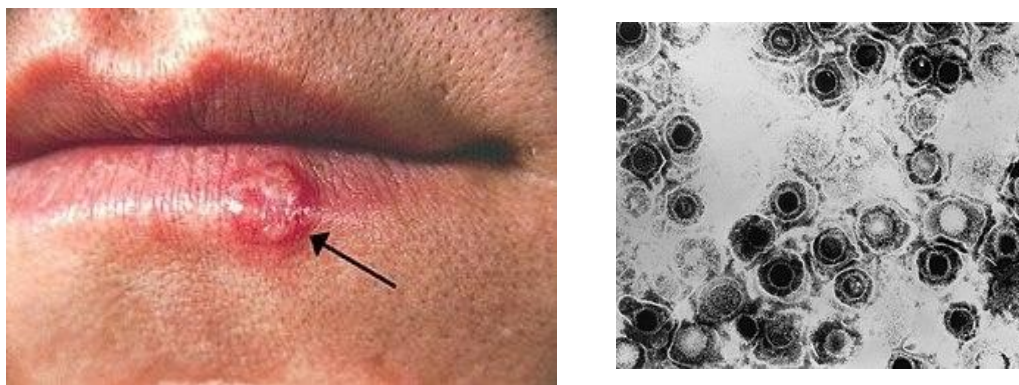


Рис. 1.3. Вірус простого герпесу 1 типу (HSV-1)

Вірус простого герпесу другого типу (HSV-2), який викликає генітальний герпес, займає друге місце за частотою поширення. Ця форма герпесу часто протікає без видимих симптомів, хоча передача вірусу може відбуватися навіть без проявів хвороби. Після початкового зараження віруси переміщуються в нервові клітини, де залишаються в латентному стані на все

життя. Рецидиви хвороби не мають чіткої періодичності, однак існують певні фактори, які можуть спровокувати їх. З часом інтервали між активними періодами захворювання, як правило, скорочуються. [16, 17, 18, 19]

Вірус простого герпесу 1 типу може вражати слизові оболонки та шкіру в різних місцях(губи, навколо губ, рідко очі та ротову порожнину).

Первинний герпес може викликати укладення, включаючи герпетичний енцефаліт (рис. 1.4) у 30% жінок та 10% чоловіків. Рецидивуючий герпес має схожі симптоми, але зазвичай протікає легше і швидше. Підраховано, що рецидивуючий герпес може повторюватися до шести разів на рік, якщо є провокуючий фактор.

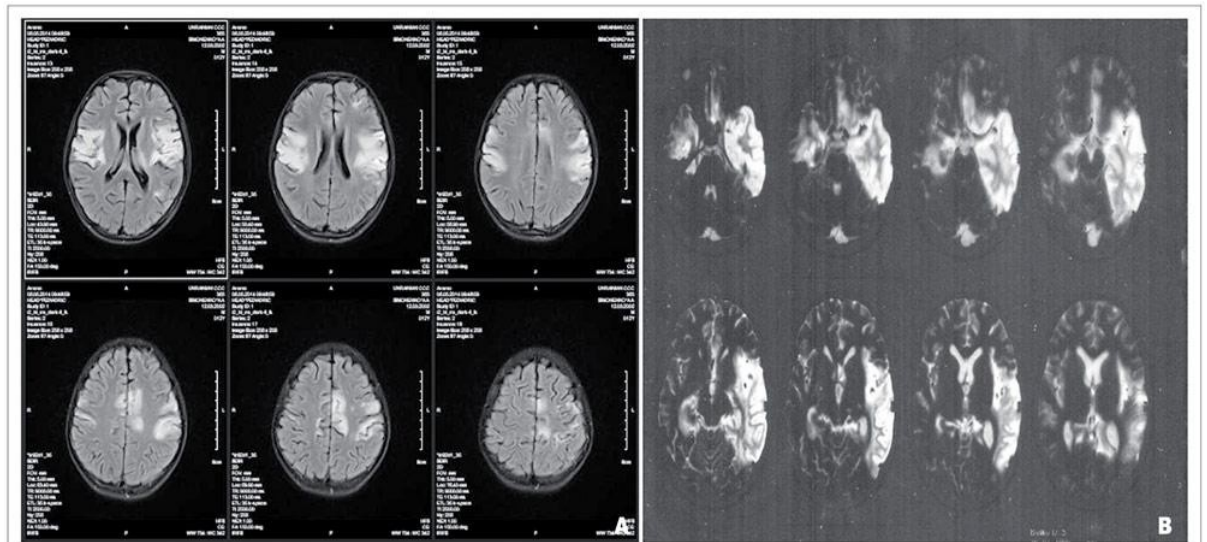


Рис. 1.4. Герпетичний енцефаліт. А-у дитини 5 років; в – у дитини 14 років.

Особливо важливо враховувати, що герпес може мати серйозні наслідки під час вагітності та пологів, які можуть нашкодити плоду та новонародженому. Віруси герпесу також мають здатність активувати ген ВІЛ(вірус імунодефіциту людини) під час латентної фази. Віруси можуть активізуватися під впливом несприятливих факторів, таких як переохолодження, УФ-випромінювання, зміна клімату, респіраторна інфекція, імуносупресія, стрес, гормональні зміни і травми (в тому числі стоматологічні та косметичні операції), викликаючи ряд клінічних проявів.[11-14, 17, 18, 19]

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), захворюваність на герпетичні інфекції надзвичайно висока і за рівнем смертності серед вірусних захворювань посідає друге місце після грипу. За статистикою, 90% дорослого населення світу інфіковано вірусом герпесу 1-го типу, а поширеність герпесу 2-го типу становить від 7% до 40%. Щороку у світі реєструється від 160 000 до 800 000 нових випадків захворювання. Рецидивуючі та латентні форми зустрічаються у 10-20% та 20% випадків відповідно, з щорічним зростанням на 15-17% (рис. 1.6). Тому життєвий цикл вірусу простого герпесу має багато стадій, а сам процес може тривати роками, оскільки вірус може залишатися латентним протягом усього життя. (рис. 1.5) [10-14]

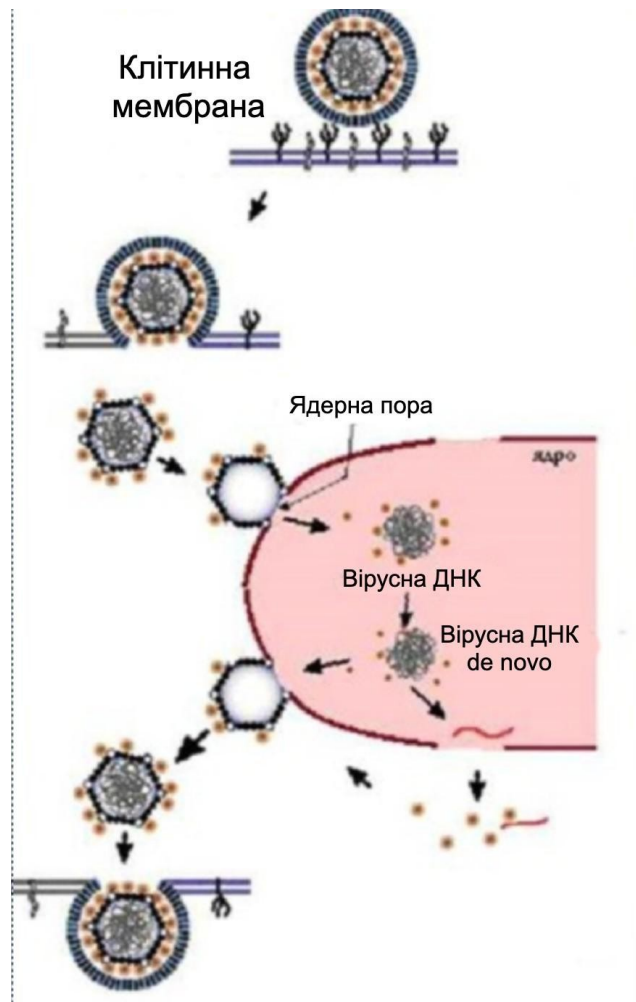


Рис. 1.5. Життєвий цикл Вірусу простого герпесу

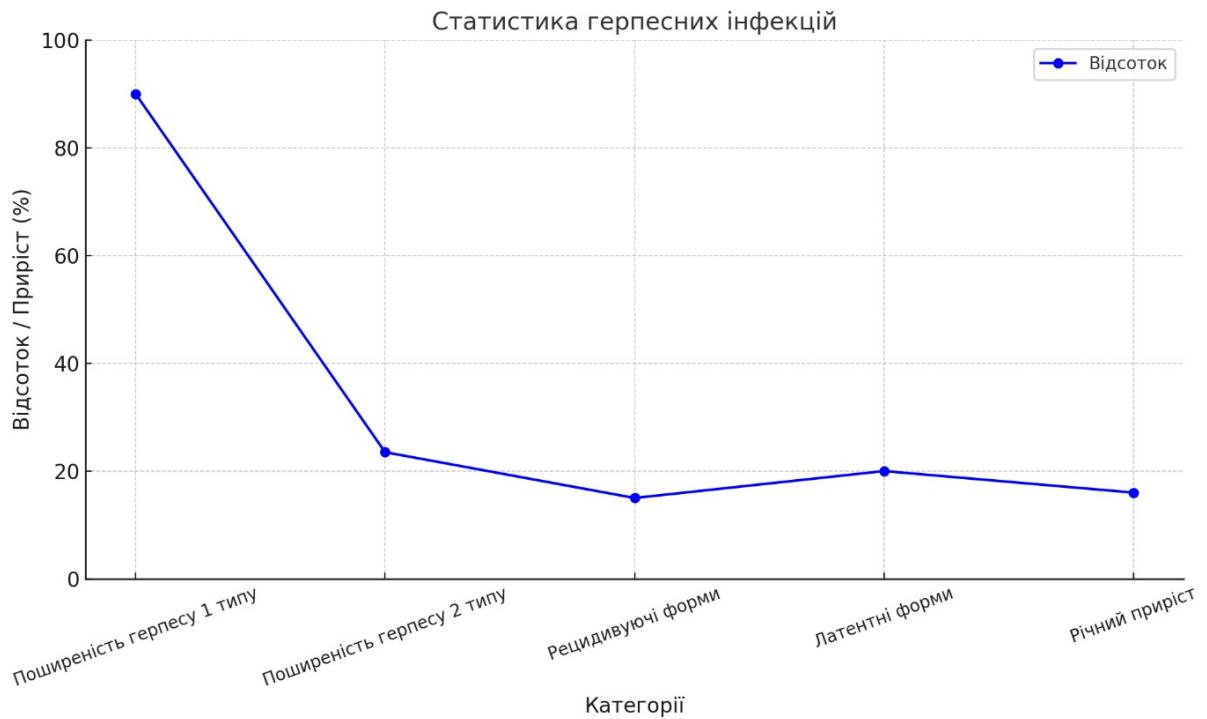


Рис. 1.6. Статистика герпесних інфекцій

1.2. Лікарські засоби, що використовуються для терапії герпесної інфекції

Медикаментозне лікування простого герпесу залежить від тяжкості симптомів і місця зараження. У легких випадках зазвичай застосовують місцеві препарати, такі як мазі, креми та гелі. Однак у важких випадках з множинними ураженнями слід застосовувати пероральні, а іноді й парентеральні препарати.

Методи лікування герпесвірусної інфекції та профілактики рецидивів поділяються на три основні категорії:

- хіміотерапія;
- імунотерапія (неспецифічна та специфічна);
- поєднання обох методів.

Важливо використовувати місцеві противірусні засоби на ранніх стадіях, коли з'являються перші ознаки рецидиву. Недавні дослідження

показали, що вірус також дозріває в шкірі, що виправдовує використання місцевих засобів, які скорочують тривалість запального процесу. [18, 20]

Основними препаратами, що застосовуються для лікування герпесу, є противірусні засоби групи цикловірусів і найпоширенішим з них є ацикловір. Цей препарат має високу активність проти вірусу герпесу типів 1 і 2, вірусу вітряної віспи та вірусу Епштейна-Барр і помірну активність проти цитомегаловірусу.[15, 24]

1.3. Ацикловір як основний препарат у лікуванні герпесу

Ацикловір - високоефективний противірусний препарат для лікування герпесвірусної інфекції. Це синтетичний аналог пуринових нуклеозидів, які впливають на реплікацію вірусів. Основні виробники ацикловіру зосереджені в Росії та Китаї, тоді як частка таких країн, як Великобританія, Італія, Білорусь та Індія, становить не більше 9%. [14, 19-24]

Препарати, що містять ацикловір як основний інгредієнт, випускаються як у вигляді окремого продукту, так і в складі комбінованих препаратів. Прикладами комбінованих препаратів є Зовіракс ДуоАктив , Ліпстер Мінт(Фармак) та Герпекон для місцевого лікування герпесу. Основні лікарські форми ацикловіру надані в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Основні лікарські форми ацикловіру

Лікарська форма	Частка від загальної кількості (%)
Таблетки	29
Мазі(включаючи очні)	18
Креми для місцевого застосування	13
Порошки для інфузій	6
Очні мазі	5
Медичні олівці	2

Доклінічні дослідження вірусу простого герпесу

Використання тваринних моделей є важливим інструментом у вивченні патогенезу вірусу простого герпесу (ВПГ) та доклінічної оцінки вакцин і противірусних препаратів. Хоча інфекції у тварин не ідентичні людським захворюванням, вони дозволяють краще зрозуміти механізми захворювання та оцінити ефективність потенційних методів лікування. Найчастіше використовують моделі на мишах, щурах, морських свинках, кроликах.

Мишачі моделі є найпоширенішими, оскільки вони легкодоступні та економічно ефективні і допомогли визначити функцію гена ВПГ та протестувати вакцини-кандидати.

Щурів використовують через їхню схожість з нервовою системою людини, а морські свинки є важливою моделлю в дослідженнях рецидивів і терапевтичних вакцин.

Кролики використовуються для вивчення рецидивуючих очних форм ВПГ, а миші корисні для вивчення рецидивуючих уражень слизових оболонок, оскільки вони демонструють спонтанну реактивацію вірусу (рис. 1.7, рис. 1.8, рис. 1.9).

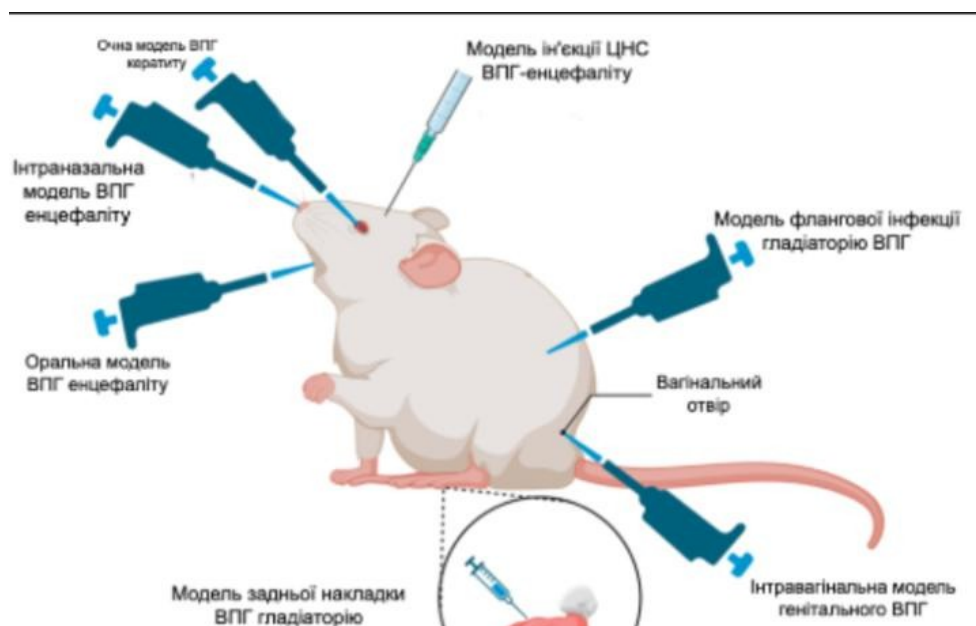


Рис. 1.7. Методи інфікування мишей А

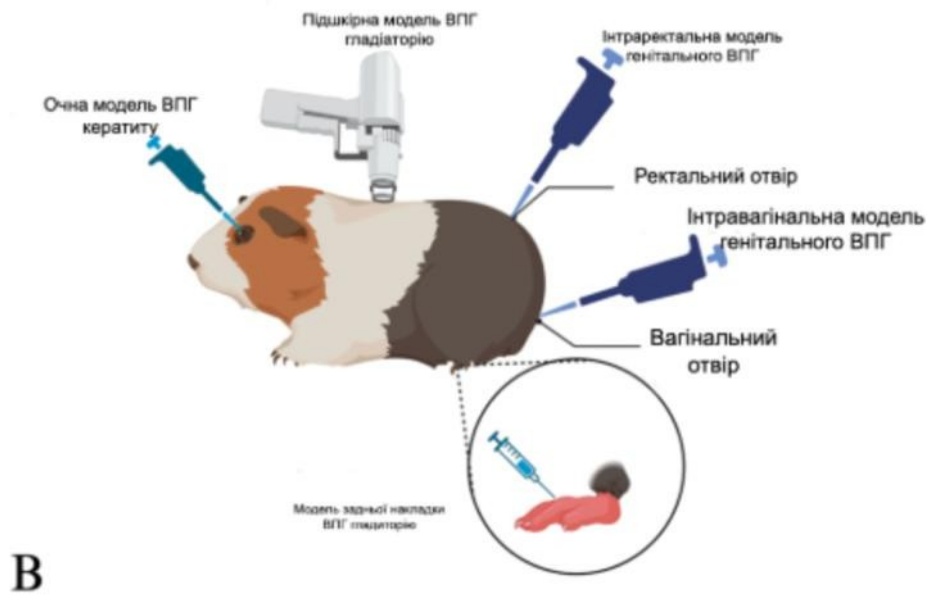


Рис. 1.8. Методи інфікування морських свинок В

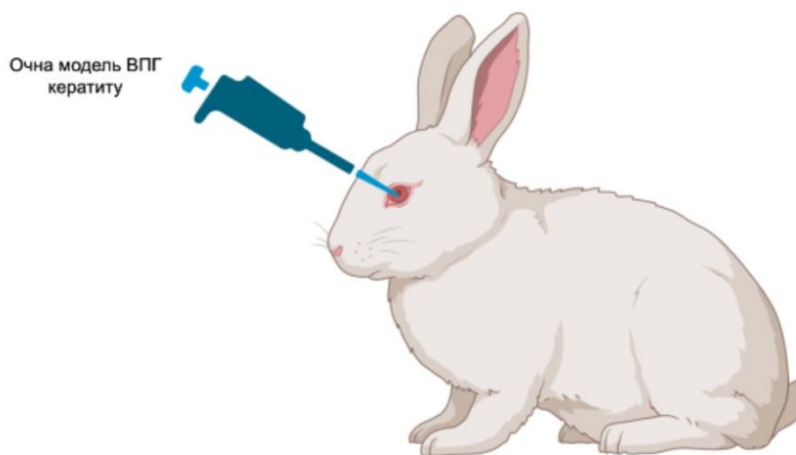


Рис. 1.9. Методи інфікування кроликів С

Однак результати досліджень на тваринах не завжди точно відображають імунну відповідь людини. Герпес еволюціонував разом з людським організмом, і тварини не завжди відтворюють всі механізми інфікування. Існують також відмінності в розмірах і тривалості клінічних досліджень на тваринах і людях. Незважаючи на ці обмеження, моделі на тваринах є дуже важливими в дослідженні ВПГ і допомагають розробити нові підходи до лікування та профілактики ВПГ до початку клінічних випробувань на людях (рис. 1.7, рис.1.8, рис. 1.9) [28].

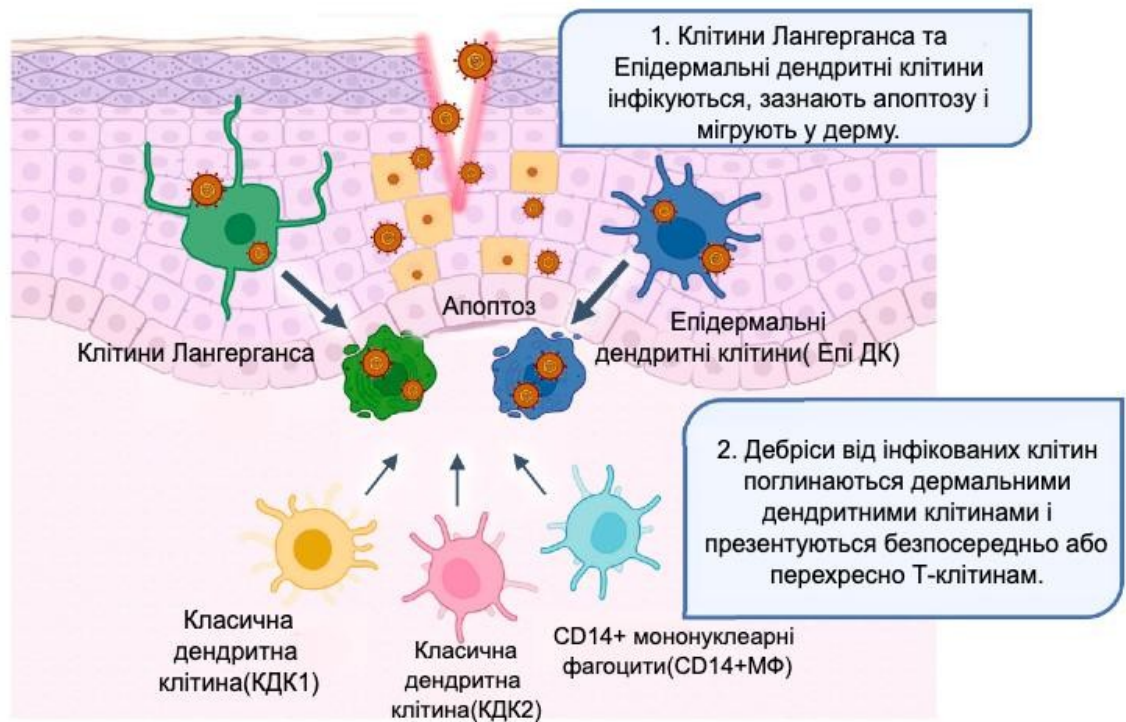


Рис. 1.10. Інфікування мононуклеарних фагоцитів вірусом простого герпесу (HSV) у аногенітальному епідермісі людини.

HSV інфікує клітини Лангерганса (КЛ) та епідермальні дендритні клітини (ЕДК) в епідермісі. Ці клітини зазнають апоптозу та мігрують у дерму, де взаємодіють з дермальними мононуклеарними фагоцитами (MNP), включаючи CD14⁺ MNPs і дві групи класичних дендритних клітин (КДК1 та КДК2). Ці дермальні MNPs можуть презентувати антигени Т-клітинам у місці інфекції або мігрувати до лімфатичних вузлів для подальшої активації (рис 1.10).

Історія відкриття ацикловіру

Ацикловір став першим протівірусним препаратом, здатним вибірково впливати на інфіковані клітини, не завдаючи шкоди здоровим. Це відкриття стало значним проривом у фармакології та заклало основу для подальшої розробки ефективних протівірусних засобів. За внесок у створення ацикловіру американська вчена Гертруда Белл Елайон у 1988 році була удостоєна Нобелівської премії з фізіології або медицини разом із Джеймсом Блеком і Джорджем Хітчінгсом.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Аналіз наукових джерел свідчить про те, що герпес, спричинений ВПГ-1 та ВПГ-2, є важливим медико-соціальним захворюванням, яке супроводжується клінічними ознаками, такими як висипання, гіперемія, свербіж, біль тощо, що призводить до психоемоційного дискомфорту пацієнтів. Для лікування та профілактики цієї хвороби досі широко застосовується ацикловір. Однак є випадки розвитку резистентності до цього препарату у осіб з рецидивуючими та ускладненими формами герпесу, що обґрунтовує необхідність комбінованої терапії, особливо із застосуванням зовнішніх лікарських форм. Тому є потреба у розробці нових зовнішніх лікарських засобів.
2. Зважаючи на переваги лікарської форми олівця, можна зробити висновок, що вона є найбільш підходящою в даному випадку.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ КОНЦЕПЦІЙ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування складу перорального засобу для лікування захворювань шкіри

Дана таблиця обґрунтовує вибір ацикловіру як основного препарату для лікування герпетичної інфекції (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика ацикловіру

Аспект	Деталі
Цілі лікування герпесу	а) Пригнічення репродукції ВПГ під час загострення. б) Підтримання адекватної імунної відповіді для запобігання реактивації ВПГ. в) Запобігання розвитку або відновлення порушень, спричинених активацією ВПГ.
Основні напрями терапії	1) Протівірусна хіміотерапія (ациклічні нуклеозиди, зокрема ацикловір). 2) Комплексне лікування (поєднання імунотерапії та протівірусної терапії).
Переваги ацикловіру	Висока протигерпетична активність, низька токсичність, різноманітність лікарських форм.
Лікарські форми ацикловіру	Мазі, таблетки, креми, суспензії, розчини для внутрішньовенного введення.
Перспективні форми випуску	Медичні олівці, що містять ацикловір, як зручний і ефективний варіант для місцевого лікування.

Таким чином, ацикловір є найкращим варіантом для лікування герпесу завдяки своїй ефективності, безпеці та потенціалу для вдосконалення формуляції для підвищення терапевтичної ефективності.

2.2. Об'єкти дослідження

В експериментальній частині роботи з розробки лікарських олівців використовували лікарські діючі та допоміжні речовини, які відповідають показникам якості.

Властивості основної діючої речовини

Ацикловір (2-аміно-1,9-дигідро-9-(2-гідрокси) етоксиметил-6Н-пурин-6-он) - білий кристалічний порошок, нерозчинний у воді. [19]

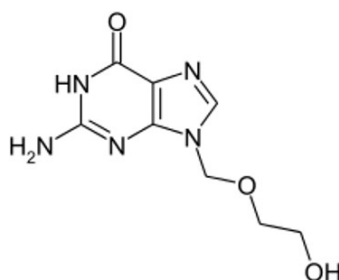


Рис. 2.1. Структурна формула ацикловіру

Екстракт Алое вера (Aloe vera) - ацеманнан (β -(1 $\rightarrow$ 4)-D-манноза), алое (барбароїд), алое монтана (рис. 2.2, табл. 2.3).



Рис. 2.2. Свіже листя алое вера

Фізико-хімічні властивості екстракту алое вера

Параметр	Опис
Розчинність	Добре розчиняється у воді, не розчиняється в органічних розчинниках (етанол, ефір, хлороформ)
Запах	Слабкий трав'яний запах
Смак	Гіркий смак
Основні діючі речовини	Полісахариди: ацеманнан, глюкоманнан; похідні антрацену: алоїн, алое молібден, барбароїн; фенольні сполуки; амінокислоти; вітаміни (А, С, Е, В12); ферменти (амілаза, каталаза); мінерали (Са, Mg, Zn, Se, Cu)

Під впливом алое вера утворення нових клітин на місці травми відбувається в 6-8 разів швидше. Алое сприяє утворенню колагену, білкової основи шкіри, і сполучної тканини (особливо таких тканин, як хрящі в суглобах і між хребцями). Регенеративні властивості алое вера особливо цінуються при лікуванні ран, опіків і пошкоджених тканин (включаючи міокард при інфаркті міокарда). Спеціальні ферменти (протеолітичні ензими) руйнують і регенерують мертві тканини. На цьому ґрунтується чудовий косметичний ефект регенерації шкіри при використанні продуктів з алое, які діють разом з колагеном, запобігаючи старінню шкіри і появі зморшок. У дерматології сік алое використовується для лікування себореї, герпесу, псоріазу, екземи та різних грибкових інфекцій. [27, 28]

Бактерицидна дія

Очищувальний ефект алое вера не був би таким важливим без його бактерицидних, противірусних та протигрибкових властивостей. Алое вера - природний антибіотик. Алое активне проти широкого спектру груп мікроорганізмів, включаючи стафілококи, стрептококи, кишкову паличку,

бактерії дифтерії, дизентерії та черевного тифу. Обволікаючи шкіру, він запобігає розмноженню бактерій на шкірі та розвитку прищів. [27, 28]

Токсикологічні властивості

Сік алое - чудовий природний засіб. Дослідники називають алое вера «транспортним засобом», який має здатність проникати глибоко в шкіру, слизові оболонки і кров. Проникаючи глибоко, алое вера відкриває пори і виводить токсини (ефект гіалуронової кислоти). Ця властивість алое вера відіграє важливу роль в його очисній функції. Вона «очищає» організм від шлаків, токсинів і різних відкладень, очищає кишечник, судини, суглоби, кров і лімфу. Ефективний при всіх видах отруєнь, в тому числі і при наркоманії. Сік алое ефективний при дисфункції печінки. Покращує очисну функцію печінки. Рекомендується для профілактики цирозу печінки. [27, 28]

Імуностимулюючий ефект

Алое - чудовий біостимулятор, який підвищує захист організму від інфекцій і сприяє загальному зміцненню здоров'я. Сік містить антибіотик барбароїн, який ефективний проти туберкульозу та шкірних інфекцій. Він також підвищує опірність організму до шкідливих впливів, в тому числі до іонізуючого випромінювання. Дуже чудова властивість алое вера - здатність відновлювати імунну систему, імуномодулятор. Карізін збільшує запаси протизапальної речовини простагландину в макрофагах. Це означає, що він підвищує опірність організму до запальних процесів, інфекцій та вірусів (у тому числі герпесу). Алое використовується як ефективний протизапальний засіб для зміцнення імунітету при системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті та ревматизмі.

Таким чином, данна комбінація може мати певний синергічний ефект тим самим забезпечуючи комплексну підтримку для імунної системи та здоров'я шкіри. [27, 28]

Ефірна олія пачулі (Pogostemon Cabin) - (безбарвна або світложовта в'язка рідина, нерозчинний у воді, добре розчинний в органічних розчинниках(етанол, ефір, хлороформ та олії) (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Ефірна олія пачулі

Найякісніші олії пачулі, такі як Vivasan, отримують з імпортованого листя пачулі методом легкої дистиляції в Європі. Дешевші олії зазвичай розбавляють у кілька разів гургуни або копайбалсумом на заводі-виробнику. Іншими розчинниками можуть бути фракції кедрової деревини (з різною температурою кипіння). [27, 28]

Різні дослідження показали, що екстракти пачулі можуть бути ефективними проти різних грибкових інфекцій, включаючи *Candida albicans* та інші види *Candida*, які можуть викликати кандидоз у людини. Крім того, пачулі може бути ефективним проти грибкових інфекцій шкіри, включаючи дерматофіти та інші грибки, що викликають пухлини і шкірні захворювання. Ефірна олія пачулі має антибактеріальні, протизапальні та заспокійливі властивості, які зменшують запалення і поширення вірусу герпесу. (табл. 2.2) [27, 28]

Таблиця 2.2

Властивості та характеристики Ефірної олії пачулі

Характеристика	Опис
Ботанічна назва	Pogostemon Cavin
Родина	Губоцвіті (Labiatae)
Фізичні властивості	Безбарвна або світло-жовта в'язка рідина
Розчинність	Нерозчинна у воді, добре розчинна в етанолі, ефірі, хлороформі та оліях
Основні діючі речовини	Пачулол, брунензен, гуаєн, сейшелен, пачулієн, сесквітерпени, кадинен, евгенол, бензойний альдегід, коричний альдегід
Фармакологічні властивості	Антисептичні, протизапальні, сприяють загоєнню шкіри, знімають свербіж
Краплі на 1 мл	15 крапель
Характеристика аромату	Солодкий, землистий, бальзамічний, моховий, екзотичний, трав'янистий

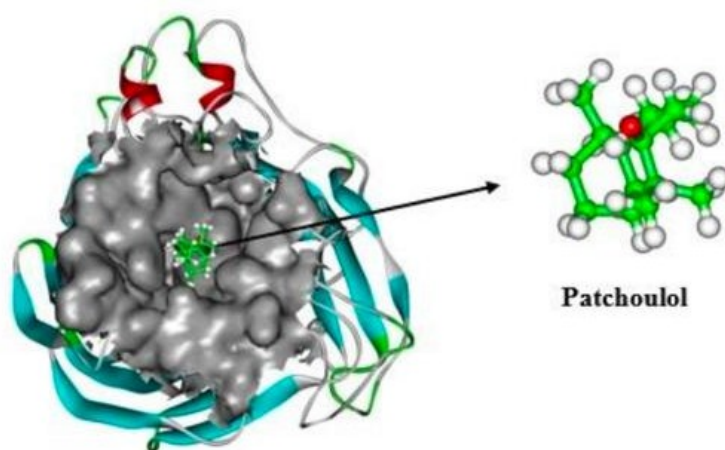


Рис 2.2. Пачулол, зв'язаний з активним центром нейромінідази(NA). Форма поверхні активного сайту NA (сірий колір) була створена за допомогою сценарію InsightII 2005. Patchoulol представлений моделлю м'яч і палиця. Кольори смуг: α -спіраль (червоний), β -лист (блакитний), поворот(зелений) і випадкова котушка(білий)

Характеристика допоміжних речовин

Загальний огляд властивостей допоміжних речовин розглянуто в таблиці

2.4.

Таблиця 2.4

Характеристика допоміжних речовин

Речовина	Формула/Структура	Основні характеристики	Застосування
Поліетиленоксид-400(ПЕГ-400)	$\text{H}-(\text{OH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (n=8-10)	В'язка, гігроскопічна рідина, розчиняється у воді, ацетоні, спирті, метиленхлориді;	Розчиняє водорозчинні та нерозчинні речовини
Поліетиленгліколь-1500(ПЕГ-1500)	$\text{H}(\text{OH}_2-\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (n=29-36)	Воскоподібна, білого кольору, добре розчиняється в органічних розчинниках, нерозчинний у воді при $t > 100^\circ\text{C}$.	Основи для мазей, пом'якшувач
Поліетиленгліколь-4000(ПЕГ- 4000)	$\text{H}(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (n=80)	Білі воскові пластівці, розчиняється в органічних розчинниках, нерозчинний у воді при $t > 100^\circ\text{C}$.	Компонент мазей та супозиторіїв
Какао-масло	-	Натуральний жир, температура плавлення $31-34^\circ\text{C}$, розчиняється в хлороформі та ефірі, але не в	Основа для супозиторіїв, кремів

ВИСНОВКИ ДО 2 РОЗДІЛУ

1. Визначено вміст діючої речовини в лікарському олівці на основі літературних даних;
2. Визначено вміст діючої речовини та допоміжних речовин у складі лікарського олівця;
3. Обрано необхідні методи визначення якості лікарського олівця, що містить ацикловір;
4. Визначено вміст діючої речовини в лікарському олівці на основі літературних даних.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

3.1. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів з ацикловіром

Ацикловір продається у формі препаратів для місцевого застосування у концентрації від 2% до 5% і широко використовується для запобігання утворенню висипань, зменшення ймовірності поширення на шкірі та сприяння утворенню кірочок.

На фармацевтичному ринку України представлені препарати з протівірусною дією, а саме протівірусні засоби групи D06B B, які згідно з АТХ класифікацією поділяються на наступні категорії: d06B B03 ацикловір, d06B B06 пенцикловір, d06B B10 іміквімод, d06B B11 докозанол, d06B B53 ацикловір, комбінований, d06B B16 денотівір.

Частотний аналіз показав, що станом на липень 2022 року лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою (МНН) ацикловір реалізуються на фармацевтичному ринку України під 19 торговими назвами (ТН). Результати наведено на рисунку 3.1 (рис. 3.1) [31]

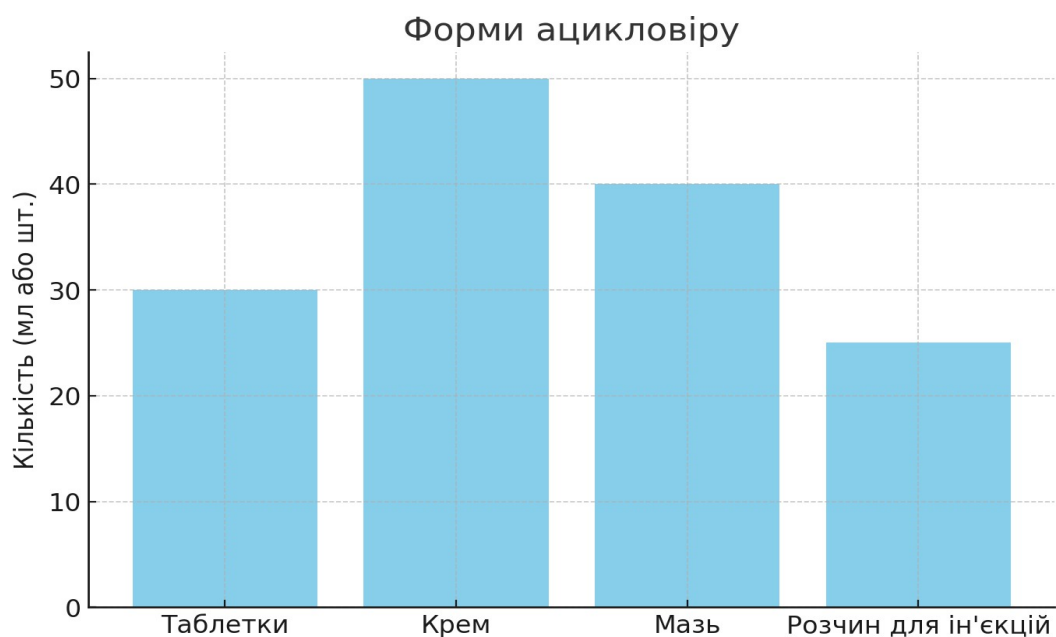


Рис. 3.1. Лікарські форми ацикловіру на ринку України

За даними декларацій оптово-відпускних цін станом на липень 2022 року було виявлено різні лікарські форми лікарських засобів, а саме: таблетки, порошки для приготування розчину, мазі та креми.

Мазь ацикловіру повільно всмоктується, довго залишається на шкірі і поступово розподіляється.

Важливість олівців для фармацевтичних виробників визнається тим, що вони є більш зручним, компактним, гігієнічним та економічним форматом упаковки для мазей і кремів, ніж звичайні флакони та тубики. [28, 30, 31]

Асортимент таблетованих лікарських засобів вітчизняного виробництва представлений наступними торговими назвами (ТН): «Ацикловір - ТОВ «АСТРАФАРМ», «Ацикловір - ФАРМАК» (ПАТ «Фармак»), «Ацикловір - Дарниця» (ПрАТ «Фармацевтична фірма.) Дарниця»), Ацикловір (ПрАТ «Лекхім-Харків»), Герпевір® (ПАТ «Київмедпрепарат»), Балавір® (ПАТ «Фармак»), Валтровір® (ПАТ «Київмедпрепарат»), Гропівірин® (ПАТ «Фармак»), Новірин® (ПАТ «Київський вітамінний завод»). (рис 3.2)

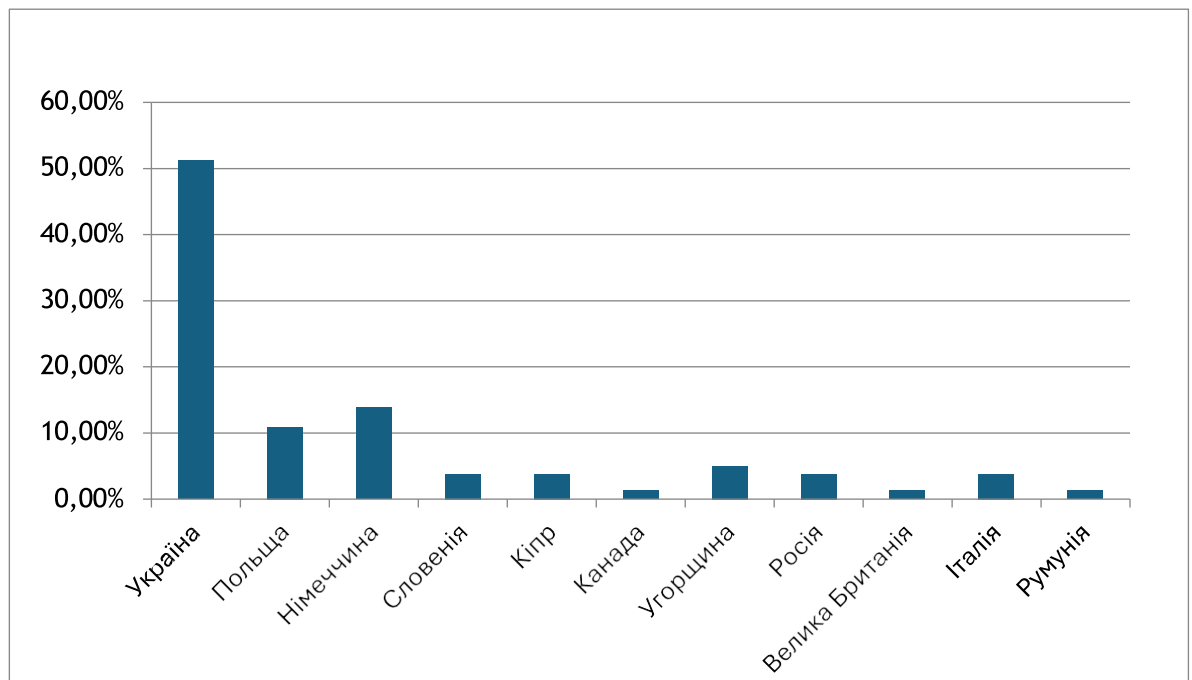


Рис.3.2. Розподіл препаратів для лікування герпесвірусних захворювань за країнами-виробниками.

Аналіз лікарських засобів за комбінацією діючих речовин показує, що монотерапія є найбільш поширеною (94%), а комбіновані препарати зустрічаються рідше (6% (всі вітчизняного виробництва)) (Флавозид® (ПАТ «Фармак»), Протефлазид® (ТОВ «Екофарм»)) (рис. 3.3).

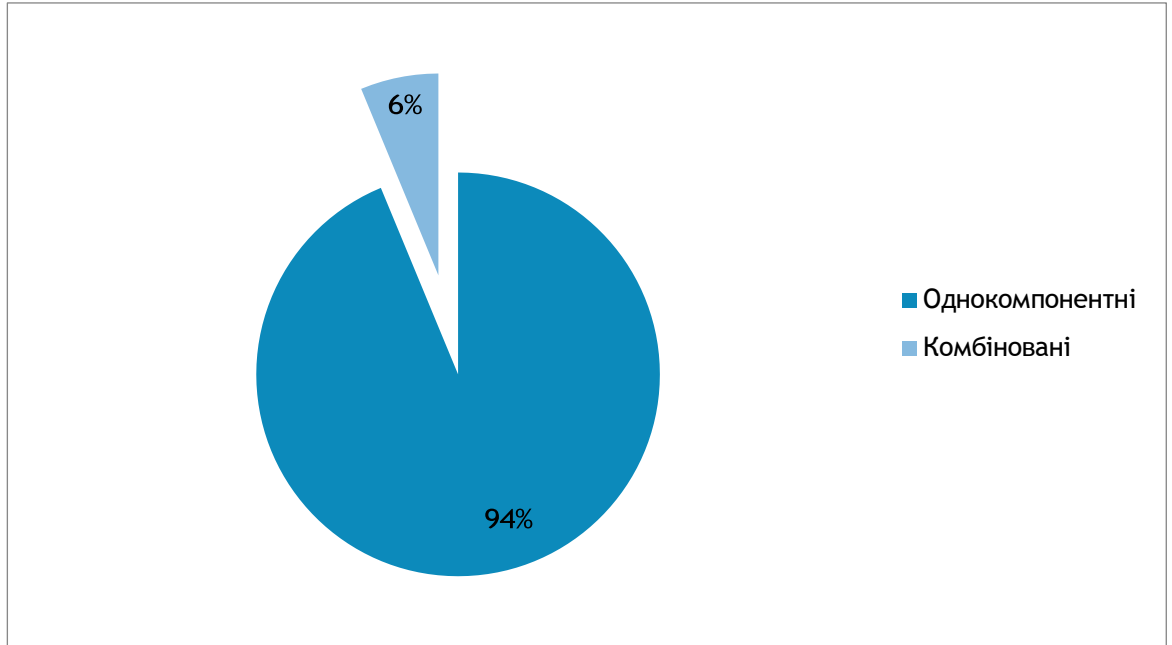


Рис. 3.3. Аналіз асортименту препаратів для лікування герпесвірусних хвороб за комбінацією діючих речовин

На даний момент на ринку України представлені такі комбіновані препарати як «Зовіракс Дуо» (рис. 3.4), «Ліпстер Мінт» (Фармак ВАТ) (рис. 3.6) та «Герперон» (рис. 3.5).



Рис. 3.4. Зовіракс Дуо



Рис. 3.5. Герпекон



Рис. 3.6. Ліпстер Мінт

Наразі найпопулярнішим засобом для лікування герпесу в потрібній нам лікарській формі є «Зовіракс Дуо» (рис. 3.4).

Це комбінований препарат, що містить ацикловір, потужний противірусний засіб, який пригнічує розмноження вірусу герпесу, та гідрокортизон, який зменшує запалення та свербіж. Така комбінація ефективно зменшує симптоми герпесу та скорочує тривалість висипань. Було б перспективно створити продукт, подібний до «Зовіраксу Дуо», у формі медичного олівця. Це пов'язано з тим, що така форма простіша у використанні, швидша в застосуванні, без ризику забруднення рук або поширення інфекції та забезпечить місцевий ефект.

Таким чином, аналіз протигерпетичних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України, свідчить про недостатню кількість препаратів з мазевих основ та широке розповсюдження однокомпонентних препаратів. Тому розробка комплексних ЛЗ для лікування герпесвірусних захворювань є перспективним напрямком розвитку фармацевтичної науки та промисловості в країні.

3.2. Обґрунтування діючих речовин у складі засобу

При появі герпесу, пацієнти відчують значний дискомфорт у зоні висипань і хочуть зменшити ці неприємні відчуття. Перспективною є розробка лікарських олівців, здатних зменшити інтенсивність симптомів та тривалість хвороби. Лікарська форма зручна у використанні, може наноситися точково на уражену ділянку і сприяє швидкому всмоктуванню діючої речовини.

По-перше, медичні олівці створюють захисний бар'єр на шкірі, запобігаючи поширенню інфекції. По-друге, антисептична дія інгредієнтів ефективно знижує ризик бактеріальної інфекції. Формула препарату підходить для безконтактного нанесення на уражену ділянку, що є важливою перевагою для пацієнтів.

В якості активних інгредієнтів для нового продукту було обрано ефірну олію пачулі та екстракт алое вера, які мають виражені протівірусні, протизапальні та антисептичні властивості.

Алое Вера (*Aloe barbadensis* Miller, родина Xanthorrhoeaceae)

Алое вера (*Aloe barbadensis* Miller, родина Xanthorrhoeaceae) — це багаторічна зелена рослина з яскраво-жовтими трубчастими квітками, яка широко поширена в жарких і сухих районах Північної Африки, Близького Сходу Азії, Південного Середземномор'я та Канарських островів.

Алое вера походить від «Allaeh» (арабське слово, що означає «сяючі гіркі речовини») і «Vera» (латинське слово, що означає «справжній»). Безбарвний слизовий гель з листя *алое вера* широко використовується у фармакологічних і косметичних цілях. Традиційно цю лікарську рослину використовували для лікування шкірних захворювань (опіків, ран, протизапальних процесів). (рис. 3.7) (рис. 3.8)

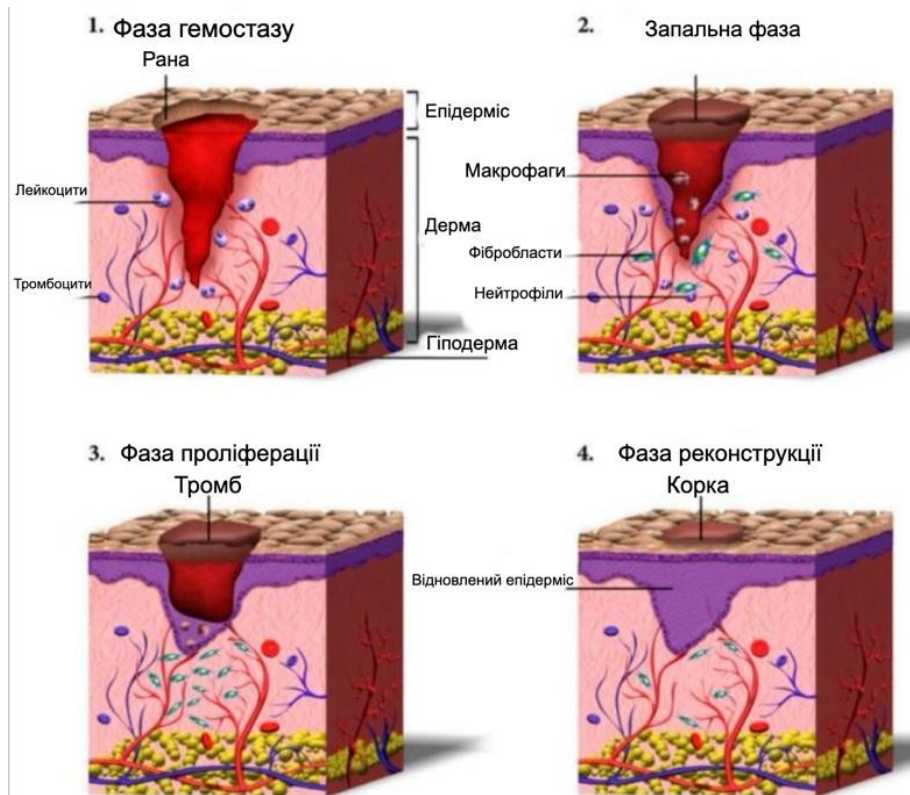


Рис. 3.7. Фази ранозагоювального процесу

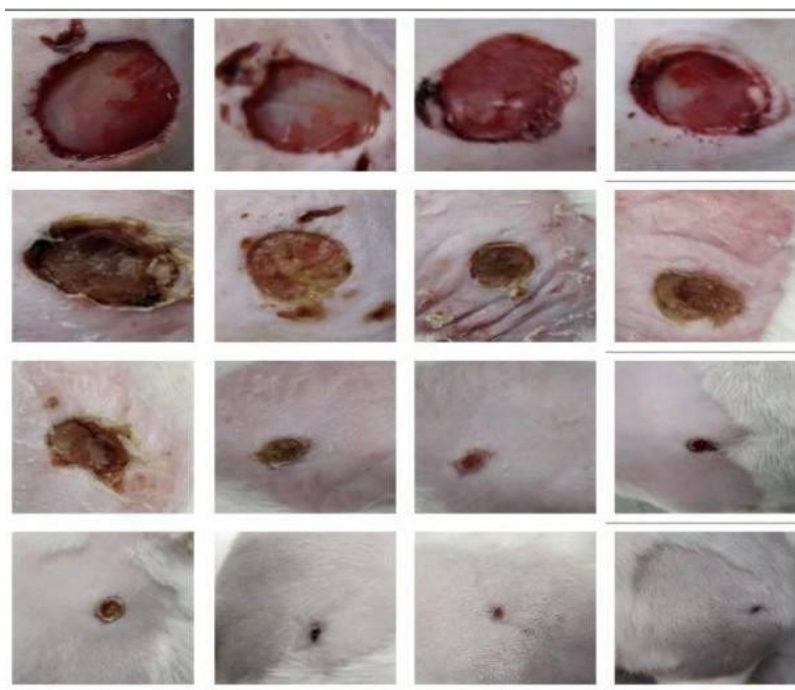


Рис. 3.8. Фази загоювання ран у групах щурів, які отримували гель на основі алое вера.

Крім того, *алое вера* виявило інші терапевтичні властивості, включаючи протипухлинні, антиоксидантні, протидіабетичні та антигіперліпідемічні.

Алое вера містить понад 75 різних сполук, включаючи вітаміни (вітамін А, С, Е та В12), ферменти (тобто амілазу, каталазу та пероксидазу), мінерали (тобто цинк, мідь, селен та кальцій), цукри (моносахариди, такі як манозо-6-фосфат, і полісахариди, такі як глюкоманнани), антрахінони. (алоїн і емодин), жирні кислоти (тобто лупеол і кампестерол), гормони (ауксини і гібереліни) та інші (тобто саліцилова кислота, лігнін і сапоніни).

В таблиці наведені данні про ринок препаратів з алое вера, включаючи основні дозування, виробників та основне призначення. (табл. 3.1) [28, 29]

Таблиця 3.1

Перелік лікарських засобів що містять Екстракт алое вера

Препарат	Форма випуску	Дозування, г	Призначення	Виробник
Алое екстракт	Таблетки	0,02-0,1	Імуномодулятор, ЖКТ	Дарниця, Україна
Алое лінімент	Мазь	0,05-0,2	Рани, опіки, шкіра	Галичфарм, Україна
Алое сироп	Сироп	0,01-0,05 г/мл	Травлення, тонізуючий	Фітофарм, Україна
Алое капсули	Капсули	0,02-0,1	Очищення організму	Solgar, США
Nutricost Aloe Vera	Капсули	100 мг (еквівалент 20 000 мг)	Еластичність шкіри, загоювальна дія	Nutricost, США
Protocol for Life Balance Aloe Vera Gels	Капсули	100 мг (еквівалент 20 000 мг)	Природна підтримка шкіри, здоров'я ШКТ, антиоксидантні властивості, підтримка імунної системи	Protocol for Life Balance США
Алое вера ENJEE капсули	Капсули	50 мг	Імунний захист, нормалізація	ENJEE (Україна)

Використання 0,05 г (50 мг) алое вера в нашому продукті було раціональним вибором, заснованим на аналізі ринку та доступних аналогічних продуктів.

На фармацевтичному ринку є кілька продуктів з Екстрактом Алое Вера, таких як Nutricost Aloe Vera і Protocol for Life Balance Aloe Vera Gels, які містять

концентрований екстракт у дозі 100 мг, що еквівалентно 20 000 мг свіжого листа. [27, 28]

З іншого боку, продукти, що містять чистий екстракт алое вера, мають дозу в діапазоні 50 мг, наприклад, капсули Aloe Vera ENJEE, які добре відомі на українському ринку. Дози 50 мг є ідеальними, оскільки вони забезпечують ефективність активних інгредієнтів Екстракту Алое Вера, зберігаючи при цьому високу безпеку. Це відповідає загальноприйнятим стандартам і рекомендованим дозам у харчових добавках та лікарських засобах і запобігає побічним ефектам, які можуть виникнути при надмірних концентраціях. Крім того, таке дозування дозволяє продукту ефективно конкурувати з існуючими на ринку продуктами, забезпечуючи споживачів збалансованою та економічно ефективною щоденною дозою Екстракту Алое Вера. [28, 29]

Ефірна олія Пачулі (Pogostemon Cabin)

Ефірна олія пачулі (Pogostemon Cabin) – є природною речовиною з широким спектром дії, вона володіє антисептичними, протигрибковими та противірусними властивостями. Ця олія володіє високою активністю до грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також може бути ефективною проти дріжджів та певних видів грибів. Містить у своєму складі 45% пачулена, 40% пачулола (сексвітерпеновий спирт), азулен та евгенол.

Були ідентифіковані вище 15 основних і напіввеликих піків із 78 піків олії пачулі були ідентифіковані аналізом газової хроматографії/ мас-спектрометрії. Ці ідентифіковані 15 компонентів, що становлять 89,135% олії, і серед них спирт пачулі, є основними молекулами-кандидатами, що містять 32,693% олії.(рис. 3.9) [27, 28]

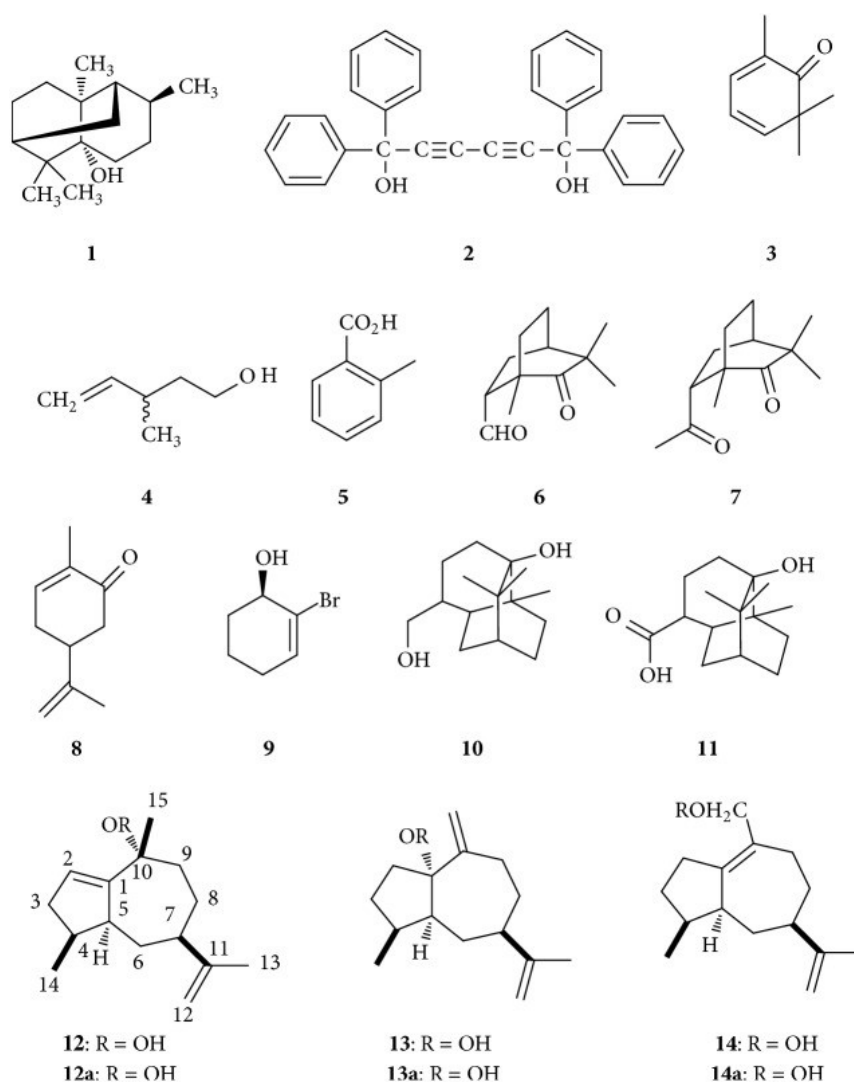


Рис. 3.9. Компоненти хімічного складу ефірної олії пачулі

Одержують методом парової дистиляції з молодого листа *Pogostemon patchouly*. Сухе листя пачулі при перегонці з водяною парою дає ефірну олію, яка називається маслом пачулі. Представляє собою прозору рідину від темно-зеленого до жовто-зеленого кольору іноді з відтінками коричневого, зі специфічним запахом з деревними та землянистими нотками. Ефірна олія пачулі, як і більшість ефірних олій є леткою речовиною, що робить її чутливою до високих температур, що може вплинути на її фармакологічні властивості. Важливо зазначити, що олія пачулі входить до переліку речовин, дозволених для споживання людиною. [27, 28]

Також олія пачулі, маючи у складі фенольні сполуки, терпени, та інші активні компоненти, може бути ефективною у боротьбі з вірусними та бактеріальними інфекціями, і допомагати у запобіганні резистентності мікроорганізмів при лікуванні. [27]

Були проведені дослідження з визначенням антибактеріальної активності різноманітних концентрацій відносно тест-штамів. [27, 28]

Результати наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Антимікробна активність розчинів ефірної олії Пачулі

Концентрація ефірної олії Пачулі, %	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів в мм $M \pm m$					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25293	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P. aeruginosa</i> aATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ns ATCC 885/653
0,1	14,5±0,5	ріст	ріст	ріст	15,5±0,5	ріст
0,2	15,5±0,5	14,5±0,5	ріст	ріст	16,5±0,5	ріст
0,3	15,5±0,5	14,5±0,5	13,5±0,5	13,5±0,5	16,5±0,5	ріст
0,4	17,5±1,0	15,5±0,5	14,5±0,5	14,5±0,5	18,5±1,0	13,5±0,5
0,5	19,5±1,0	17,5±1,0	16,5±0,5	15,5±0,5	20,0±1,0	15,5±0,5

Результати досліджень свідчать, що масло пачулі володіють антибактеріальними властивостями у концентрації 0,3 %, 0,4 % та 0,5 % по відношенню до всіх тест-штамів мікроорганізмів де діаметр зон затримки росту складала 15-20 мм та антифунгальною дією у концентрації 0,5 % (діаметри зон затримки росту -15 мм). Для подальшої розробки препарату було взято 0,5 % масла пачулі.

Ефірна олія пачулі також має інгібуючу активність проти вірусу грипу. Дослідження, проведене Кійохарою та ін. (2012), показало, що приблизно 10 г/мл метанольного екстракту листя пачулі може пригнічувати вірус грипу А

(H1N1) до 99,8% із значенням IC50, оціненим у 2,6 мкМ. Інше дослідження, проведене вченими (2011), підтвердило протівірусну активність пачулолу проти вірусу грипу А (H2N2) із значенням IC50, що становило 4 мкМ.

Ефект пачулолу як протівірусного засобу проти грипу також досліджувався *in vivo* на моделі мишей. Результати цього дослідження підтвердили, що пероральне введення пачулолу (від 20 мг/кг до 80 мг/кг) підвищувало стійкість до вірусної інфекції, посилюючи імунну відповідь. Крім того, пачулол знижував системну запальну реакцію. [27, 28]

Нещодавно вчені (2013) дослідили ефективність пачулолу (10 мкг/мл) як протівірусного засобу проти грипу *in vitro* та виявили, що пачулол може посилювати здатність вродженого імунітету й інгібувати дію запального фактора інтерферону-альфа (IFN- α), що сприяє зменшенню запальної реакції.[4]

Отже, ефірна олія пачулі має антисептичні, протигрибкові та протівірусні властивості, що робить її ефективною проти герпесвірусної інфекції. Дослідження показали, що олія пачулі в концентрації 0,5% має антибактеріальну, антифунгальну та протівірусну дію, що робить її перспективною для використання у лікувальних бальзамах проти герпесвірусної інфекції. [30]

3.3. Вибір основи для медичних олівців з ацикловіром

Формоутворювачі повинні надавати перо стійкої форми, підвищувати стійкість до тиску, бути однорідними, забезпечувати хорошу розтікання (залишати рівномірний, безперервний шар на шкірі) і вивільняти лікарську речовину.

Ацикловір вводили в основу суспензійним методом, подрібнювали насуху і вводили разом з компонентами основи. Для формування олівців використовувався метод виливання. Було розроблено чотири різні композиції олівців з концентрацією ацикловіру 5% (табл. 3.3) [3, 6, 8, 9].

Види досліджуваних зразків

Інгредієнти	Склад олівця в %			
	№1	№2	№3	№4
Ацикловір	5,0	5,0	5,0	5,0
Алое вера	1,0	1,0	1,0	1,0
Ефірна олія пачулі	0,5	0,5	0,5	0,5
Віск бджолиний	10,0	56,0	2,4	40,0
Олія персикова				12,0
Масло какао	60,0			
ПЕГ 400		22,5	55,1	13,5
ПЕГ1500	10,0	15,0	18,0	18,0
ПЕГ 4000	13,5		18,0	10,0

3.4. Технологія виготовлення модельних зразків олівців

Технологічний процес виробництва медичних олівців складається з додавання концентрату діючої речовини та допоміжних речовин при відповідній температурі, сплавлення основних компонентів, охолодження та заливання у форму, змащену вазеліном, охолодження та зняття. [3, 4, 7, 13]

Отримані зразки моделей медичних олівців (№ 1, 2 і 4) були відбраковані на першому етапі дослідження: перший зразок - на основі бджолиного воску, масло какао, ПЕГ-1500 і ПЕГ- 4000. Згідно з літературними джерелами, какао-масло має високий вміст олеїнової кислоти (близько 30%), що робить його схильним до псування під час зберігання і може містити живі мікроорганізми. Під час виробництва його не можна було витягти з форм без деформації, і формування було неможливим.

Другий склад зразка містив віск, ПЕГ-400 і ПЕГ-1500, і велика кількість воску зробила медичний олівець дуже твердим, з поганими мажучими і адгезійними властивостями. Дані представлені в таблицях.

Зразки четвертої композиції на основі бджолиного воску, персикової олії, ПЕГ-400, ПЕГ-1500 та ПЕГ-4000 мали гіршу покривну здатність, штрихи олівця не були м'якими, також вони були менш твердими, ніж друга композиція на основі бджолиного воску, персикової олії, ПЕГ-1500 та ПЕГ-4000.

Отримані олівці мали циліндричну форму, довжину 5-6 см, товщину 4-8 мм, закруглені та загострені з одного кінця, вагою 5,0 г та однорідні у поперечному розрізі. [3,4]

Вивчення здатності до намазування

При використанні олівця його поверхня, як відомо, плавиться або поступово стирається, не пошкоджуючи і не травмуючи уражену шкіру. При цьому сам олівець не повинен ламатися або залишати вм'ятини, а робоча поверхня олівця повинна бути гладкою. Тому якість отриманих зразків олівців оцінювали за такими параметрами: зовнішній вигляд, однорідність, намазуваність та липкість. Результати наведено в таблиці 3.4 [4].

Таблиця 3.4

Результати визначення здатності до намазування олівців з ацикловіром

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

Як видно з таблиці, зразок №3 (ПЕГ-4000, ПЕГ-1500 та ПЕГ-400) має найкращу розтікаючу здатність.

Визначення здатності до прилипання

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

Таблиця 3.5

Результати визначення здатності до прилипання
олівців з ацикловіром

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

Результати показали, що найкращу адгезію показав зразок №3 (основа - ПЕГ-400, ПЕГ-1500 і ПЕГ-4000). [3, 4]

Визначення температури плавлення проводили по методиці, яка викладена в розділі 2. Результати представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Визначення температури плавлення

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

Встановлено, що розроблені медичні олівці з ацикловіром, відповідають критеріям бальзамів для губ – не менш 40°C. [5, 8]

Таблиця 3.7

Основні показники якості медичних олівців з ацикловіром

Показник	Характеристика
Форма	Правильна палочковидна із закругленими кінцями
Середня маса	5,0
Поверхня олівця	Гладка без задирок
Однорідність поперечного розрізу	У розрізі являє собою слабо-бежеву масу без вкраплень
Колір олівця	Світло-бежевий
Запах олівця	Насичений, землистий і деревний, з нотками прянощів і легким мускусним відтінком
Намазування	25 мм
Прилипання	25%

В результаті фармакотехнологічних досліджень був запропонований наступний склад (табл.3.8)

Таблиця 3.8

Склад медичного олівця з ацикловіром

Допоміжні речовини	г	%
Ацикловіра	0,25	5,0
Алое вера	0,05	1,0
Ефірна олія Пачулі	0,025	0,5
Воск бджолиного	0,12	2,4
ПЕГ-400	2,755	55,1
ПЕГ-1500	0,9	18,0
ПЕГ-4000	0,9	18,0
Всього	5,0	100,0

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На основі літературних даних встановлено, що асортимент лікарських засобів та лікарських форм на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений переважно одиничними препаратами синтетичного походження: мазями, кремами та гелями. Така ситуація створює підґрунтя для подальшої розробки раціональних лікарських форм, таких як медичні олівці, що містять ацикловір;
2. Підібрано оптимальну масу олівця для лікування герпесу;
3. На основі проведених досліджень розроблено склад та технологію виробництва оптимального медичного олівця для лікування герпесу;
4. Розроблено технологічну схему виробництва медичних олівців, що містять ацикловір, екстракт алое вера та ефірну олію пачулі;
5. Визначено склад олівця, що є оптимальним для лікування герпесу.

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження підтверджують доцільність розробки лікарського засобу у формі олівця для лікування герпесвірусної інфекції.
2. Аналіз фармацевтичного ринку показав, що препарати з ацикловіром домінують, однак інноваційні форми, такі як лікарські олівці, можуть значно підвищити зручність застосування та ефективність терапії.
3. Використання алое вера та ефірної олії пачулі забезпечує комплексну дію: протівірусну, протизапальну та антисептичну.
4. Запропонований склад та лікарська форма мають потенціал для подальшого розвитку та впровадження у фармацевтичну практику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ 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. Башура А. О., Башура О. Г., Половко Н. П. Обґрунтування складу гелю з настойкою листя гіркокаштана. Український журнал клінічної талабораторної медицини. 2012. Т. 7, № 1. С. 60–65.
4. Бобрицька Л. О., Рубан О. А., Пуляєв Д. С. Особливості перебігу та аспекти фармакотерапії герпесвірусної інфекції. Postępy wnauczewostatnichlatach. Nowy chrozwiązań : zbiór raportównaukowych, Warszawa, 28-30 December 2012. Część 9, Warszawa, 2012. Р. 29–31.
- 5 Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.
6. 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.
7. Волянський Ю. Л., Бобрицька Л. О. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру. Запорозький медичний журнал. 2011. Т. 13, № 6. С. 103–105.
8. 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.
9. Гриценко В. І., захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України. Застосування методів лікування і апіпрепаратів 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.

10. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. До питання створення м'яких лікарських засобів противірусної дії. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 77.

11. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Дослідження антимікробної активності фармацевтичної композиції з ацикловіром та мірамістином у вигляді м'якої лікарської форми противірусної дії. Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині : матеріали наук.-практ. дистанційної конф., присвяч. пам'яті відомого вченого-мікробіолога, д. мед. наук, проф. І. Л. Дикого, м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 28.

12. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Дослідження реологічних властивостей мазевих основ для вибору оптимального складу мазі противірусної дії. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 80.

13. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Перспективи створення лікарських препаратів для лікування вірусних захворювань. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 197.

14. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Фармакологічне вивчення м'якої лікарської форми з ацикловіром та мірамістином для лікування герпесвірусних захворювань. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV

Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 83.

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

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

17. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.

18. 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.

19. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.

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

21. 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.

22. Тривалість захисту від живих ослаблених вакцин проти ВПГ-2 у моделі генітального герпесу на морських свинках: повторна оцінка ефективності з використанням кінцевих точок клінічних випробувань / Д. І. Бернштейн та ін. PLoS ONE. 2019. № 14. Р. e0213401.

23. Fan H. Antioxidant and Immunomodulatory Activities of Essential Oil Isolated from Anti-Upper Respiratory Tract Infection Formulation and Their Chemical

- Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2022. Vol. 2022. P. 7297499. DOI: 10.1155/2022/7297499
24. Retracted: Antioxidant and Immunomodulatory Activities of Essential Oil Isolated from Anti-Upper Respiratory Tract Infection Formulation and Their Chemical Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2023. Vol. 2023. P. 9820569. DOI: 10.1155/2023/9820569
25. Aloe vera-Based Hydrogels for Wound Healing: Properties and Therapeutic Effects / M. Chelu et al. Gels. 2023. Vol. 9(7). P. 539. DOI: 10.3390/gels9070539
26. Sánchez M., González-Burgos E., Iglesias I., Gómez-Serranillos M. P. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. Molecules. 2020. Vol. 25(6). P. 1324. DOI: 10.3390/molecules25061324
27. A Study of Essential Oils from Patchouli (*Pogostemon cablin* Benth.) and Its Potential as an Antivirus Agent to Relieve Symptoms of COVID-19 / N. Isnaini et al. Journal of Patchouli and Essential Oil Products 2022. Vol. 1(2). P. 27-35. DOI: 10.24815/jpeop.v1i2.23763
28. Hussain M. T., Stanfield B. A., Bernstein D. I. Small Animal Models to Study Herpes Simplex Virus Infections. Viruses. 2024. Vol. 16(7). P. 1037. DOI: 10.3390/v16071037
29. The structural basis of protective and nonprotective human monoclonal antibodies targeting the parainfluenza virus type 3 hemagglutinin-neuraminidase / R. J. Miller et al. Nat Commun. 2024. Vol. 15(1). P. 10825. DOI: 10.1038/s41467-024-55101-4
30. Saddoris S. M., Schang L. M. The opportunities and challenges of epigenetic approaches to manage herpes simplex infections. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2024. Vol. 22(12). P. 1123–1142. DOI: 10.1080/14787210.2024.2420329
31. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. Virulence. 2021. Vol. 12(1). P. 2670-2702. DOI: 10.1080/21505594.2021.1982373
32. Samies N. L., James S. H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. Antiviral Res. 2020. Vol. 176. P. 104721. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104721