

АНОТАЦІЯ

Кієнко Л. С. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми противірусної дії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі запропоновано теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології та методів контролю якості комбінованої м'якої лікарської форми противірусної дії.

На сьогодні лікування герпесвірусних захворювань є складним завданням для медицини та фармації. Хвороби, викликані вірусами герпесу, мають стійку тенденцію до поширення, що призводить до збільшення випадків інвалідизації та зростання смертності від даних захворювань.

Останнім часом зростає значення мікст-інфекцій, при яких збудники захворювання посилюють вплив один одного на організм хворого. При цьому спостерігається пригнічення реакцій клітинного імунітету, сенсibiliзація до вірусних антигенів, тривалий хронічний процес захворювання.

З огляду на етіологію і патогенез, для лікування хвороб, викликаних вірусами герпесу, доцільно застосовувати комбіновані лікарські засоби, які комплексно діють на різні ланки патологічного процесу та розширюють спектр фармакологічної дії препарату. Для терапії герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок найбільш ефективним є застосування м'яких лікарських засобів.

Виходячи з вищенаведеного, створення комбінованого препарату у вигляді м'якої лікарської форми для лікування герпесвірусних хвороб є актуальним завданням і буде сприяти вирішенню проблеми

імпортозаміщення.

У *першому розділі* досліджена проблематика існування герпесвірусних захворювань як медико-соціальної проблеми в Україні та у світі. Узагальнено дані інформаційних джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів та принципів фармакотерапії захворювань, викликаних вірусом простого герпесу.

Обґрунтовано комплексне використання ацикловіру та мірамістину як активних фармацевтичних інгредієнтів при розробці комбінованого противірусного лікарського засобу. Розглянуто біофармацевтичні аспекти створення м'якої лікарської форми противірусної дії.

У *другому розділі* обґрунтовано загальну методологію розробки комбінованої м'якої лікарської форми для лікування захворювань, викликаних вірусами герпесу. Наведено характеристику діючих та допоміжних речовин, використаних при розробці лікарського препарату у формі мазі.

Представлено комплекс фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, структурно-механічних та фармако-технологічних методів досліджень, що дозволили обрати оптимальний склад та раціональну технологію мазі.

У *третьому розділі* дисертаційної роботи розглянуто асортимент лікарських препаратів протигерпетичної дії на фармацевтичному ринку України. Проведені дослідження показали, що в структурі асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань переважають таблетовані форми, які складають 70 %. Встановлено, що серед проаналізованих препаратів найбільш поширені однокомпонентні лікарські засоби, їх частка складає 94 %. Асортимент лікарських препаратів протигерпетичної дії у м'яких лікарських формах досить обмежений (8 %).

Тому розробка нової комбінованої м'якої лікарської форми для лікування захворювань, викликаних вірусами герпесу, та її впровадження у виробництво України є актуальним завданням.

За результатами вивчення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів встановлено, що мірамістин розчинний в гліцерині, пропіленгліколі, етанолі 96 %, воді очищеній, ацикловір дуже мало розчинний в більшості досліджуваних розчинниках.

На підставі результатів проведених мікробіологічних досліджень обґрунтована концентрація мірамістину – 0,5 %. На основі проведених реологічних досліджень обрано мазеву основу – сплав олії вазелінової у концентрації 85,0 % та парафіну у концентрації 15,0 %. Реологічні дослідження показали, що консистентні властивості вищенаведеної основи є оптимальними, оскільки система легко піддається рушійній силі та має стабільний однорідний потік на всьому діапазоні швидкостей зсуву.

З метою підтвердження доцільності введення солюбілізатора для покращення розчинності ацикловіру в мазевій основі були проведені мікроскопічні дослідження впливу солюбілізаторів спирту цетостеарилового та гліцерил моностеарату на розчинність ацикловіру.

В результаті проведених досліджень встановлено, що введення спирту цетостеарилового значно впливає на розчинність ацикловіру (0,05-0,07 мкм). Додавання солюбілізатора гліцерил моностеарата не покращує розчинності ацикловіру (розмір частинок 0,7-1,3 мкм). Тому для подальших досліджень обрано солюбілізатор спирт цетостеариловий. Встановлено, що оптимальною є концентрація солюбілізатора 3,0 %.

Проведені дослідження осмотичної активності м'якої лікарської форми з ацикловіром та мірамістином довели, що розроблений препарат володіє малою осмотичною активністю (15,0 % протягом 8 год експерименту).

З метою підтвердження впливу солюбілізатора спирту цетостеарилового на вивільнення ацикловіру проведені біофармацевтичні дослідження. Результати експерименту показали, що вивільнення ацикловіру зі зразка мазі з вмістом спирту цетостеарилового відбувається більш повно та інтенсивно і становить 60,0 %.

На основі проведених фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних, структурно-механічних та фармако-технологічних методів досліджень експериментально обґрунтовано склад мазі противірусної дії, що містить ацикловір, мірамістин, олію вазелінову, парафін, пропіленгліколь та спирт цетостеариловий, під умовною назвою «Ацимір».

Запропоновано технологію виготовлення мазі «Ацимір» та складено технологічну схему промислового виробництва.

Розроблено проект технологічного регламенту, який апробовано у промислових умовах ТОВ «КЛЮЧІ ЗДОРОВ'Я» (акт апробації від 16.02.2021 р.).

У *четвертому розділі* запропоновано методику одночасного кількісного визначення ацикловіру та мірамістину в складі розробленого лікарського засобу з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії. Валідаційні дослідження підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) і правильність запропонованої методики, що дозволяє одночасно проводити кількісне визначення та ідентифікацію досліджуваних речовин.

Показано, що на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основних піків активних фармацевтичних інгредієнтів співпадає з часом їх утримування розчину порівняння. Вміст ацикловіру в 1 г препарату складає від 47,5 мг до 52,5 мг, вміст мірамістину – від 4,75 мг до 5,25 мг. Складена специфікація для контролю якості препарату «Ацимір», до складу якого входять ацикловір та мірамістин.

Встановлено режим зберігання мазі – при температурі не вище 25 °С протягом 2 років.

Для підтвердження самоконсервуючої дії мірамістину проведені дослідження антимікробної дії м'якої лікарської форми у процесі зберігання, яка практично не змінює свої антимікробні властивості.

Розроблені аналітичні методики внесено до проекту методів контролю якості для комбінованого противірусного лікарського препарату у формі мазі. Встановлено, що розроблений препарат відповідає вимогам Державної Фармакопеї України.

У *п'ятому розділі* наведено результати вивчення антигерпетичної активності діючих субстанцій *in vitro* та антигерпетичної активності мазі *in vivo*. Проведено дослідження цитотоксичних та мінімально активних концентрацій ацикловіру, мірамістину та їх сумішей. Результати дослідження противірусної активності діючих речовин дозволяють стверджувати, що всі субстанції ефективно інгібують репродукцію вірусу простого герпесу II типу.

Одержані результати фармакологічних досліджень з вивчення мазі «Ацимір» підтверджують протигерпетичну дію розробленого препарату на моделі генітального герпесу у мурчаків, яка вища, ніж у препарату порівняння – крему «Зовіракс» (Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія).

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 134507 від 27.05.2019 р.

Результати дисертаційних досліджень упроваджено у навчальний процес закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

Ключові слова: ацикловір, мірамістин, м'яка лікарська форма, герпесвірусні захворювання, технологія, стабільність, противірусна активність.

Список публікацій здобувача

Статті (Scopus / web of science)

1. Hrytsenko VI, Kienko LS, Bobrytska LA, Rybalko SL, Starosila DB. Study of anti-herpetic activity of a soft dosage form with acyclovir and miramistin. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12 (06). P. 397–404.

(Особистий внесок – планування експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

Статті у фахових виданнях

2. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Фізико-хімічні дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів у складі м'якої лікарської форми протівірусної дії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 27–31. (Особистий внесок – участь у плануванні та виконанні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

3. 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. (Особистий внесок – участь у проведенні експерименту, обробці результатів та підготовці статті).

4. Lydmila Kienko, Vita Hrytsenko, Larysa Iakovlieva, Larysa Bobrytska. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol. 3 (27). P. 70–76. (Особистий внесок – узагальнення та аналіз літературних джерел, підготовка статті).

5. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О., Назарова О. С. Розробка і валідація методики кількісного визначення ацикловіру та мірамістину у складі м'якої лікарської форми. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 4(64). С. 10–17. (Особистий внесок – участь у проведенні експерименту, аналіз, узагальнення експериментальних даних, оформлення та підготовка статті до друку).

6. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О., Злагода В. С. Методологічні аспекти створення м'якої лікарської форми протівірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 21–26. (Особистий внесок – оформлення та підготовка статті до друку).

Патенти

7. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С., Германюк Т. А., Назарова О. С. Фармацевтична композиція м'якої лікарської

форми з противірусною дією : пат. 134507 України на корисну модель: МПК А61Р 31/04. № u 201811079 ; заявл. 09.11.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10. (Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).

Тези доповідей конференцій

8. 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.

9. 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 доповідей I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 77.

10. Кієнко Л. С., Гриценко В. І., Бобрицька Л. О. Фізико-хімічні дослідження розчинності ацикловіру та мірамістину з метою створення комбінованого лікарського засобу противірусної дії. *Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 178.

11. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці*: матеріали міжнародної наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 берез. 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 93–94.

12. 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., присвяченої пам'яті відомого вченого-мікробіолога, д. мед. наук, проф. І. Л. Дикого, м. Харків, 19 берез. 2020 р. Х. : НФаУ, 2020. С. 28.*

13. 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.*

14. 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 Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 225–226.*

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