

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ**
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ»

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу,
групи 881Б
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
226 «Фармація, промислова фармація»
освітньої програми «Фармація»
Краснобаєва Марія Володимирівна

Керівник: кандидат хімічних наук,
доцентка Костирко Олена Олегівна

Рецензент: кандидат хімічних наук,
доцентка Глушаченко Ольга Олександрівна

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕСУ.....	7
1.1. Герпес губ	9
1.2. Генітальний герпес	10
1.3. Вітряна віспа	11
1.4. Цитомегаловірусна інфекція.....	12
1.5. Вірус Епштейн-Барр.....	13
1.6. Інші форми герпетичних інфекцій.....	14
1.6.1. Герпетичний енцефаліт.....	14
1.6.2. Герпетичний кон'юнктивіт.....	15
1.6.3. Герпетичний стоматит.....	17
РОЗДІЛ 2. АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРИДІЄНТИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ	18
2.1. АФІ групи Ацикловіру	18
2.1.1. Ацикловір (Acyclovir).....	18
2.1.2. Валацикловір (Valacyclovir).....	19
2.1.3. Фамцикловір (Famciclovir).....	19
2.2. АФІ групи Агрентуму.....	20
2.2.1. Цитрат срібла.....	20
2.2.2. Наночастки срібла.....	21
2.3. Інші АФІ	22
2.3.1. Докозанол (Docosanol).....	22
2.3.2. Вакцина проти вітряної віспи (Varicella Vaccine).....	23
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ БАЛЬЗАМУ ДЛЯ ГУБ З АНТИГЕРПЕТИЧНОЮ ДІЄЮ	24
3.1. Передумови дослідження	24
3.2. Обґрунтування вибору м'якої лікарської форми	25

3.3.	Обґрунтування вибору активного фармацевтичного інгредієнта..	25
3.4.	Обґрунтування складу бальзаму для губ.....	26
3.5.	Результати дослідження.....	31
3.5.1.	Вибір складу допоміжних речовин.....	31
3.5.2	Вибір активного фармацевтичного компонента. Дослідження стабільності.....	31
РОЗДІЛ 4. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ АНТИГЕРПЕТИЧНОГО БАЛЬЗАМУ ДЛЯ ГУБ		
		34
4.1.	Контроль якості м'якої лікарської форми	34
4.1.1.	Визначання зовнішнього вигляду	34
4.1.2.	Визначання кольору	35
4.1.3	Визначання запаху.....	35
4.1.4.	Визначання покривної здатності.....	35
4.1.5.	Визначання температури краплепадіння.....	35
4.1.6.	Визначання кислотного числа.....	35
4.1.7.	Визначання карбонільного числа.....	36
4.1.8.	Визначання мікробіологічних показників.....	37
4.2.	Якісне та кількісне визначення цитрату срібла	38
4.2.1.	Люмінесцентне визначення цитрат-іонів.....	38
4.2.2.	Реакція срібного дзеркала.....	39
ВИСНОВКИ		
40		
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		
41		
ДОДАТОК.....		
45		
SUMMARY.....		
47		

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

- МЛФ - м'яка лікарська форма
- ГІ - герпетична інфекція
- ГРВІ - Гостра респіраторна вірусна інфекція
- ВООЗ - всесвітня організація охорони здоров'я
- HSV - Herpes Simplex Virus
- VZV - Varicella-Zoster Virus
- CMV - Cytomegalovirus
- EBV - вірус Епштейна — Барр
- СНІД - синдром набутого імунодефіциту
- PdI - індекс полідисперсності
- ДСТУ - Державний стандарт України
- ГОСТ - міжгосударственный стандарт
- АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт
- ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ВСТУП

Актуальність теми. Герпетична інфекція є однією з найпоширеніших вірусних інфекцій у світі. Вона може виявитися у формі герпесу губ, генітального герпесу, герпетичного вірусу вітряної віспи тощо.

За даними ВООЗ, захворювання, зумовлені HSV, займають друге місце після грипу та ГРВІ у структурі захворюваності та смертності при вірусних інфекціях [1].

Лікування герпетичної інфекції включає в себе застосування антивірусних препаратів, які часто представлені у формі таблеток або кремів.

Антивірусні засоби для лікування герпетичної інфекції призначені для зниження симптомів і пригнічення активності вірусів герпесу. Ці засоби можуть бути використані для лікування різних форм герпетичної інфекції, включаючи герпес губ, генітальний герпес, вітрянку та інші.

Препарати групи ацикловіру є одними з найбільш поширених і відомих антивірусних засобів для лікування герпетичної інфекції. Вони використовуються для лікування герпесу губ, генітального герпесу, а також для профілактики та лікування герпетичних ускладнень у пацієнтів зі зниженою імунною системою.

Препарати зі вмістом срібла широко використовувались у противірусній терапії протягом останніх кількох десятиліть. Наприклад, наночастки срібла та цитрат срібла застосовують проти різних вірусів, включаючи вірус простого герпесу.

М'які лікарські форми (МЛФ) є одними з найпоширеніших і зручних форм лікарських препаратів для прийому пацієнтами. Основною метою МЛФ є полегшення прийому ліків, покращення їхньої толерантності та забезпечення точної дозування.

Мета і завдання дослідження: метою дослідження було розробити нову м'яку лікарську форму для лікування герпетичної інфекції, яка мала б декілька переваг, таких як полегшення застосування та покращення ефективності лікування.

Новизна та значення одержаних результатів: при виготовленні косметичного лікарського засобу для нанесення на губи було обрано форму бальзаму у вигляді олівця. Дана форма м'якого лікарського засобу є інноваційною, оскільки на сучасному фармацевтичному ринку України засоби проти герпесу представлені, в основному, у вигляді кремів та мазей. Нова форма дозволяє покращити зручність застосування та ефективність лікування, що може призвести до полегшення життя пацієнтів і зменшення ризику рецидивів герпетичної інфекції. Цитрат срібла забезпечує високий антивірусний ефект, але при цьому має низьку токсичність для організму людини, а також є стабільним під час зберігання.

Апробація результатів дослідження: за результатами роботи було опубліковано 1 тезу у збірнику міжнародної конференції (VI Міжнародна конференція «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», 16–18 листопада 2023 року.)

Структура роботи: кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках друкованого тексту, містить 2 таблиці, 17 рисунків і складається з вступу, чотирьох розділів, списку використаних літератури (35 джерел) та анотації.

РОЗДІЛ 1

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕСУ

За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вірус герпесу інфікував від 60% до 95% населення планети. Передача інфекції відбувається в дитячому віці через контакт, повітрянокрапельний шлях або вертикально від матері до дитини. Перед досягненням віку 6 років близько 80% дітей вже мають вірус герпесу в своєму організмі [31].

Приблизно 33% інфікованих вірусом простого герпесу розвивають генітальний герпес, і цей відсоток серед жінок репродуктивного віку становить від 7% до 40%. З орієнтовних даних випливає, що лише до 15% реально хворих на генітальний герпес звертаються до лікарів різних спеціальностей, і загальна кількість осіб, які мають гострі або рецидивуючі форми генітального герпесу, значно перевищує офіційну статистику [31].

На сьогоднішній день відомо 8 герпетичних вірусів, які можуть бути патогенними для людини. Ці віруси включають 2 типи вірусу простого герпесу (HSV-1, HSV-2), вірус вітряної віспи та опірізкового герпесу (VZV або HHV-3), вірус Епштейн-Барра, який може спричинити інфекційний мононуклеоз (EBV або HHV-4), цитомегаловірус (CMV або HHV-5), а також HHV-6, HHV-7 та HHV-8 [32].

Всі ці віруси мають спільну властивість: після потрапляння в організм людини вони перебувають у латентному (неактивному) стані протягом всього життя. Вірус в цей час залишається неактивним і не завдає шкоди організму. Але за наявності сприятливих умов, таких як знижений імунітет (наприклад, через ГРВІ, інші захворювання, стрес, фізичне перевтомлення, гіповітаміноз), вірус активується і може спричинити захворювання [32].

Герпетична інфекція має своєю загрозою прямий онкогенний вплив і непрямий канцерогенний ефект. Перший проявляється через здатність вірусу спричиняти раковий ріст, інший - через вплив на функції клітинних протоонкогенів, що може призвести до розвитку злоякісних пухлин шийки матки і піхви у жінок, а також передміхурової залози у чоловіків. У жінок

безсимптомне носійство вірусу є чинником ризику викиднів та вродженої герпетичної інфекції у дітей в 75% випадків. Також, доказаний механізм імунодепресивної дії вірусів герпесу, зокрема утворення циркулюючих імунних комплексів, які можуть пошкоджувати сперматозоїди у чоловіків шляхом іммобілізації гамет та вироблення антиспермальних антитіл. Це, зокрема, є факторами ризику для розвитку чоловічої безплідності [31].

Герпетична інфекція віднесена до інфекцій, які вказують на ризик зараження ВІЛ (СНІДом). Це через здатність вірусів герпесу активувати геном ВІЛ, який може перебувати у стані провірусу, та виступати як співфактор для подальшого прогресу ВІЛ-інфекції та розвитку СНІДу [31].

Віруси герпесу можуть впливати на еритроцити, тромбоцити, лейкоцити та макрофаги, і вони можуть тривало залишатися в організмі, створюючи нестерильний імунітет. Під впливом герпесу та інших хронічних інфекцій зі стійкістю вірусу відбувається розвиток імунодефіцитних станів, які пов'язані з недостатністю різних складових імунної системи і неспроможністю організму видалити вірус. Антитіла, які залишаються протягом життя, іноді у високих титрах, можуть обмежувати поширення вірусу, але не завжди здатні запобігти рецидивам [31].

Вірус простого герпесу був виявлений V. Gruter у 1912 році і відноситься до родини *Herpesviridae*, підродина *α -Herpesviridae*. HSV (вірус простого герпесу) має складну структуру, яка включає капсид, зовнішню ліпопротеїнову оболонку і білок, оточений лінійною ДНК. Крім того, віріон містить ліпіди, ліпопротеїди, спермідин, спермін та глікопротеїди. Розмір вірусних частинок становить від 120 до 200 нм [29].

Вірус чутливий до вологості повітря, температури навколишнього середовища, висушування. Вірус герпесу інактивується при температурі 56 °C протягом 30 хвилин, а при 37 °C він може зберігати життєздатність протягом 10 годин. З іншого боку, вірус стійкий до низьких температур, ультразвуку, а також може зберігатися в висушеному вигляді кілька років [1].

Оскільки HSV містить у своєму складі більше ніж на 20% ліпідів, він може інактивуватися під дією ефіру, спиртів та інших органічних розчинників[1].

HSV культивують на алантоїсній оболонці курячого зародка і практично на всіх лініях тканинних культур[1].

За антигенними властивостями вірус простого герпесу поділяються на тип I (HSV-1) та тип II (HSV-2). Спільними для обох вірусів є білки gB та gG, а типоспецифічними — gC та gD[1].

1.1. Герпес губ

Герпес губ (герпес лабіальний, Герпес *Simplex Virus* типу 1, *HSV-1*): Цей тип простої герпесної інфекції проявляється у вигляді виразок на губах і навколо рота, які спричиняють больові відчуття. Іншою його назвою є "гаряча вода". Герпес губ передається через прямий контакт, наприклад через поцілунок, спільне використання одного посуду, тощо. Також під час кашлю або чхання вірус передається через краплі слини, де він знаходиться. У такому стані він може виживати на шкірі та інших поверхнях протягом 1 год. На вологих поверхнях (умивальник, ванна тощо) вірус здатен зберігати свою життєдіяльність протягом 3–4 год, що може послужити причиною спалаху хвороби в дитячих садочках. Передача вірусу може відбуватися під час поцілунків, а також через предмети загального користування, які інфіковані слиною хворого [1].

Сезонності у цього вірусу немає, а епідемічні спалахи для HSV-інфекції є нетиповими. Найбільша сприйнятливість — у дітей віком від 5 міс до 3 років [1].



Рис.1.1. Зовнішній вигляд губ, уражених вірусом герпесу

1.2. Генітальний герпес

Генітальний герпес (герпес генітальний, Герпес *Simplex Virus* типу 2, *HSV-2*): Ця форма герпесу проявляється на статевих органах свербіжем і виразками в області геніталій та бодем. Генітальний герпес передається статевим контактом [1].

Генітальний герпес частіше діагностують у дорослих та підлітків при зараженні статевим шляхом. У дітей цей тип вірусу простого герпесу може виникати у якості рецидиву після появи інших проявів ГП. У такому випадку зараження відбувається через інфіковані руки, білизну, рушники. Клінічними проявами генітального герпесу є гіперемія, набряк статевих органів, везикулярний висип на великих та малих статевих губах у дівчат та шкірі статевого члена та мошонки у хлопців. Пухирці везикулярного висипу з рідиною, у якій міститься вірус швидко лопаються, утворюючи при цьому ерозивні або ерозивно-виразкові поверхні. Інфекційне ураження супроводжують біль та свербіння в уражених місцях, а також підвищення температури тіла [1].

У 50–75% хворих спостерігається рецидив генітального герпесу. При цьому характер клінічних проявів визначається станом імунної системи. У хворих з компетентним імунітетом спостерігаються прояви абортивного рецидиву, які в свою чергу проявляються незначною гіперемією, свербінням та набряком шкіри і слизових оболонок статевих органів, але не спостерігається висипу та порушень загального стану пацієнта [1].

У дітей з імунодефіцитом повторне зараження вірусом генітального герпесу може супроводжуватись тяжкими ерозивно-виразковими осередками, поширенням інфекції на піхву, шийку матки, сечовипускальний канал та сечовий міхур. У патологічний процес можуть бути втягнуті лімфатичні судини. У такому випадку може розвинутих лімфостаз, який може призвести до слоновості статевих органів [1].

Із збудником вірусу простого герпесу типу II пов'язують виникнення раку шийки матки [1].



Рис.1.2. Зовнішній вигляд генітального герпесу

1.3. Вітряна віспа

Вірус вітряної віспи (*Varicella-Zoster Virus, VZV*) також відноситься до герпетичних інфекцій та може викликати різні хвороби. Спочатку інфекція проявляється у формі вітрянки, де вірус викликає висипання, з яких і походить назва. На пізніх стадіях вірус може перейти в дормантний стан в гангліях нервової системи та призвести в подальшому вірусний опоясувальний герпес, який проявляється висипаннями вздовж нервового шляху і болем [2].

Збудником вітряної віспи є вірус *Varicella Zoster* (вірус герпесу III типу — *VZV*), який має дві основні клінічні характеристики: гостру форму — вітряну віспу, або вітрянку (*varicella*) і рецидив хронічної інфекції — оперізуючий герпес (*Herpes Zoster*) [2].

Цей вірус не здатен виживати поза організмом людини, його швидко знищують дезінфекційні засоби, швидко інактивується при висиханні та температурі понад 60 °C, але вірус стійкий до низьких температур. Зараження відбувається повітряно-крапельним шляхом. Після вдихання вірус проникає в епітеліальні клітини слизової оболонки. Наступним етапом зараження є адсорбція на шкірі, куди вірус потрапляє з потоком крові і викликає патологічні процеси у поверхневому шарі епідермісу [2].

На шкірі і слизових оболонках з'являються висипання, які згодом наповнюються рідиною, яка містить вірус, та перетворюються на пухирці. Ці пухирці нагадують ті, що виникають при звичайній віспі. Проте при оригінальній віспі пухирці містять кров та гній, а при вітряній — це світло-жовта плазма крові. Токсини вірусу майже не впливають на організм, але чим

більше пухирців на поверхні тіла хворого, тим тяжче протікає дана хвороба [2].



Рис.1.3. Зовнішній вигляд шкіри, ураженої вірусом вітряної віспи

1.4. Цитомегаловірусна інфекція

Цитомегаловірусна інфекція (Cytomegalovirus, CMV) — сімейство вірусів, які можуть викликати інфекції в різних органах і системах організму. Особливо небезпечні вони для хворих з ослабленим імунітетом, наприклад, хворих на СНІД [30].

Цитомегаловірусна інфекція (цитомегалія) — інфекційне захворювання, яке викликається вірусом герпесу типу V і характеризується широким спектром клінічних проявів — від безсимптомного до тяжкого генералізованого з ураженням багатьох органів і різноманітним перебігом — від гострого до запального[30].

Збудником цитомегаловірусної інфекції є *Cytomegalovirus hominis*, який належить до родини *Herpesviridae*, підродини β -*Herpesviridae*. Вірус має ДНК та діаметр від 120 до 200 нм. Його можна ефективно вирощувати у культурі фібробластів людського ембріона. Цитомегаловірус не виживає при температурі 56 °C, але може зберігатися при кімнатній температурі тривалий час. З іншого боку, він втрачає інфекційні властивості при заморожуванні (-20 °C), і відчутливий до впливу ефіру та дезінфекційних засобів. [30].

Цитомегаловірус є одним із найпоширеніших захворювань серед людей. Результати наукових досліджень свідчать, що від 40% до 100% населення планети стикалися з цим вірусом. Імунітет до цитомегаловірусу зазвичай збільшується з віком. Специфічні антитіла виявлені у 30-70% дітей до 2 років,

у 50-80% осіб у віці 15-19 років і майже у всіх осіб, які перевищили 50-річний вік. [30].

Цитомегаловірусна інфекція може бути передана через майже всі види біологічних рідин, що містять вірус: кров, слюна, сеча, вагінальний секрет, сперма, спинномозкова рідина, амніотична рідина та грудне молоко. Потенційними джерелами інфекції є органи і тканини, що використовуються в трансплантології, а також кров і її продукти, які використовуються в трансфузіології. Отже цитомегаловірус може передаватись такими шляхами: повітряно-краплинний, статевий, вертикальний та парентеральний [30].



Рис.1.4. Зовнішній вигляд шкіри, ураженої цитомегаловірусною інфекцією

1.5. Вірус Епштейн-Барр

Інфекція Епштейна-Барра - це інфекційне захворювання, яке викликане вірусом 3-го типу з родини *Herpesviridae*. Характеризується системним лімфопроліферативним процесом та може мати як доброякісний, так і злоякісний перебіг [33].

Вірус Епштейн-Барра (ЕБВ) є поширеним по всьому світу та інфікує від 80% до 100% населення. В країнах, що розвиваються та в умовах соціального непорядку, більшість дітей заражаються цим вірусом до трьох років, а інфікування у всього населення відбувається до досягнення повноліття. В розвинених країнах інфікування ЕБВ може відбуватися пізніше [33].

ЕБВ видалається з організму хворої особи або вірусоносія з ротовим секретом, що є основним джерелом інфікування. Передача інфекції відбувається через повітряно-краплинний шлях через інфіковану слину, особливо під час цілування матір'ю своєї дитини, тому цю інфекцію іноді називають "хворобою поцілунків". Діти часто заражаються ЕБВ через іграшки, які можуть бути забруднені слиною хворої особи або вірусоносія.

Інфекція також може бути передана через кров або статевий контакт. Існують описи випадків вертикальної передачі ЕБВ від матері до плода, що свідчить про можливість вірусу викликати внутрішньоутробні аномалії [33].

Інфекційність ЕБВ помірна, що, можливо, пов'язано з низькою концентрацією вірусу в слині. Поширенню інфекції сприяє спільне використання посуду та білизни між хворими та здоровими людьми. Зниження загального та місцевого імунітету є факторами, що сприяють активації інфекції [33].



Рис.1.5. Зовнішній вигляд губ, уражених вірусом Епштейн-Барра

1.6. Інші форми герпетичних інфекцій

1.6.1. Герпетичний енцефаліт

Герпетичний енцефаліт (герпетична інфекція головного мозку). Герпетичний енцефаліт виникає при первинному ураженні (30%) або рецидиві (70%) вірусом простого герпесу I та II типу. Вірус проникає у мозок гематогенним або невральним шляхами. Розповсюдження вірусу у нервовій системі стає можливим завдяки його проникненню в спинномозкову рідину. Вірус починає розмножуватися в мезенхімальних клітинах оболонок мозку та епендимії шлуночків, а потім відбувається поширення на нейрони та глію [1].

Вірус герпесу I типу уражає всі клітини мозку: нейрони, астроцити, олігодендроглію, мікроглію, епітелій судин. Передача вірусу між клітинами відбувається контактним шляхом або по аксональним циліндрам. Патологічні прояви, які виникають у тканині мозку, спричиняють некроз тканин та стають причиною запальної інфільтрації [1].

Герпетичний енцефаліт - це форма енцефаліту, при якій переважно пошкоджуються базально-медіальні області лобної та скроневої часток

головного мозку. Патологічні зміни включають набряк мозкової речовини та наявність включень в клітинах сірої речовини, рідше в білій речовині. Ці зміни переважно спостерігаються в скроневих звивинах, медіально-базальних областях лобової та тім'яної часток мозку [1].

Зараження вірусом герпесу типу II може призвести до розвитку енцефаліту, коли інфекція передається від матері до дитини під час пологів або через плаценту. Після проникнення вірусу на слизові оболонки та проникнення через шкіру вірус починає свій розмножувальний цикл, поширюючись від однієї клітини до іншої, а потім в кров та лімфатичну систему. У випадках трансплацентарної передачі інфекції, вірус негайно потрапляє в кров та, перетнувши гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в мозок [1].

Герпесвірус типу II (HSV-2) належить до цитолітичних вірусів. Він спричинює запальний процес і некроз в інфікованих тканинах. Некротичні зміни в головному мозку можуть відбуватися як в сірій, так і в білій речовині, часто розповсюджуючись на глибокі шари мозку та мозочок [1].

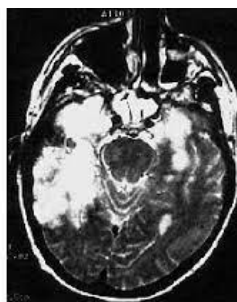


Рис.1.6. Рентген мозку, ураженого герпетичною інфекцією

1.6.2. Герпетичний кон'юнктивіт

Герпетичний кон'юнктивіт, також відомий як герпетична інфекція очей, представляє собою запалення слизової оболонки ока, яке викликане вірусом. Це захворювання виникає через активне розмноження вірусу герпесу на кон'юнктиві ока. Вірусна інфекція ока може бути викликана різними факторами. Герпетичний вірус може довгий час перебувати в організмі, залишаючись без симптомів. Однак за наявності сприятливих умов він може

стати активним і спричиняти симптоми захворювання, що призводить до періодичних відновлень [3].

Клінічно герпетичний кон'юнктивіт проявляється почервонінням та слъзотечею, а також появою пхирців. Частіше вього від цього виду герпесу страждають діти недотримання правил гігієни [3].

Зараження очей герпетичним вірусом, відоме як офтальмогерпес, може бути поділене на дві основні категорії: первинне і рецидивне (повторне). Повторне офтальмогерпес становить більше 90% всіх випадків [1].

Ураження очей при герпетичному офтальмі може включати поверхневі і глибокі ураження. Поверхневі ураження впливають на передню частину ока і можуть включати різні види кон'юнктивіту (катаральний, фолікулярний, везикульозно-виразковий), поєднане ураження кон'юнктиви та повік, каналікуліт, а також різні види кератиту (точковий, везикульозний, деревоподібний, географічний). Також може розвиватися рецидивуюча ерозія рогівки та ізольоване ураження склери у формі дифузного епісклериту [1].

При герпетичному кон'юнктивіті слизова оболонка повік та очне яблуко стають гіперемійованими, і можуть виникнути помірна світлобоязнь та слъзотеча. Більшість поверхневих герпетичних уражень очей мають доброякісний перебіг [1].

Виокремлюють 3 форми Герпетичного кон'юнктивіту:

1) Фолікулярна (гіперпапілярная). Проявляється висипаннями на слизовій, виділеннями, підвищенням температури тіла. Має затяжний, млявий характер. Не впливає на гостроту зору.

2) Везикулярно-виразкова. Проявляється гнійними рясними виділеннями та ураженням країв повік виразкового, ерозійного, вузликового характеру.

3) Катаральна. Розвивається швидко і стрімко, в хронічну форму переходить рідко. Виявляється набряками, гіперемією. Також можливий заворот одного або двох повіт, а також густі і рясні виділення [3].



Рис .1.7. Зовнішній вигляд ока, ураженого герпетичним кон'юнктивітом

1.6.3. Герпетичний стоматит

Герпетичний стоматит (герпетична інфекція рота). На цей вид стоматиту припадає більше 80% всіх стоматитів у дітей. Є однією з клінічних форм прояву герпетичної інфекції, займає високе місце в дитячій інфекційній патології, зустрічається частіше ніж скарлатина, кір, епідемічний паротит та поступається лише вітряній віспі. Ця інфекція передається повітряно-крапельним шляхом, контактним (в тому числі статевий), трансплацентарним, а також через родові шляхи.

Момент зараження зазвичай невідомий (крім внутрішньоутробного інфікування) і може бути визначений при появі віруснейтралізуючих і комплементзв'язуючих антитіл.

Зараження відбувається безсимптомно, інкубаційний період 2-10 днів. Індекс контагіозності становить 20-25%. Часто можна спостерігати спалахи стоматиту в дитячих садочках, дитячих лікарняних та в інших дитячих колективах. Джерелом інфекції зазвичай є дорослі, діти з рецидивами герпетичної інфекції або діти з гострими формами ГГС [4].



Рис.1.8. Зовнішній вигляд ротової порожнини, ураженої герпетичним стоматитом

РОЗДІЛ 2

АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРИДІЄНТИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ

Лікування герпетичної інфекції полягає в застосуванні антивірусних препаратів, які можуть полегшити симптоми та скоротити періоди загострення. Профілактика, включаючи уникання контакту зі слиною чи рідинами, що містять вірус, і вакцинацію проти вітряної віспи, грають важливу роль у запобіганні інфекцій.

Антивірусні засоби для лікування герпетичної інфекції призначені для зниження симптомів і пригнічення активності вірусів герпесу. Ці засоби можуть бути використані для лікування різних форм герпетичної інфекції, включаючи герпес губ, генітальний герпес, вітрянку та інші. Нижче наведено декілька активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які можуть застосовуватись для лікування герпетичної інфекції:

2.1. АФІ групи Ацикловіру

2.1.1. Ацикловір (Acyclovir).

Ацикловір є одним з найбільш поширених і відомих антивірусних засобів для лікування герпетичної інфекції. Він використовується для лікування герпесу губ, генітального герпесу, а також для профілактики та лікування герпетичних ускладнень у пацієнтів зі зниженою імунною системою [5].

Ацикловір є аналогом пуринового нуклеозиду, володіє з високою активністю *in vivo* та *in vitro* проти таких вірусів герпесу, як *Herpes simplex I* і II типів, вірусу *Varicella zoster*, вірусу Епштейна — Барр (EBV) та цитомегаловірусу (CMV) [5].

Інгібуюча активність ацикловіру є високоселективною. Має дуже низьку токсичність відносно клітин людини. Антивірусна дія ацикловіру полягає у Ацикловіру затримці реплікації вірусної ДНК [5].

При тривалих курсах лікування хворих зі зниженим імунітетом може спостерігатись чутливість окремих штамів вірусу до ацикловіру [5].

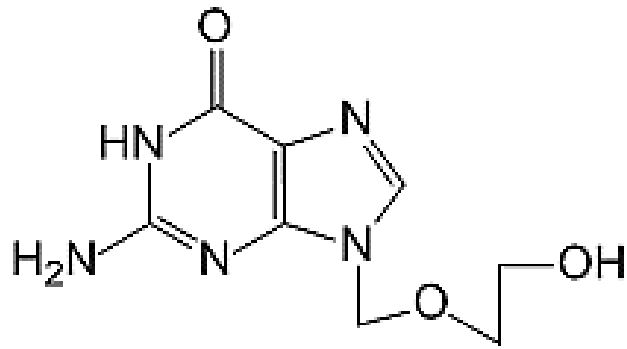


Рис.2.1. Структурна формула ацикловіру

2.1.2. Валацикловір (*Valacyclovir*).

Валацикловір є попередником ацикловіру, що перетворюється в ацикловір після прийому. Використовується для лікування герпесу, включаючи герпес губ, генітальний герпес та герпес зостер (опоясувальний герпес). Цей препарат сприяє зменшенню та полегшенню симптомів герпетичної інфекції [6].

Механізм протівірусної дії полягає у блокуванні синтезу вірусної ДНК і реплікації вірусу [6].

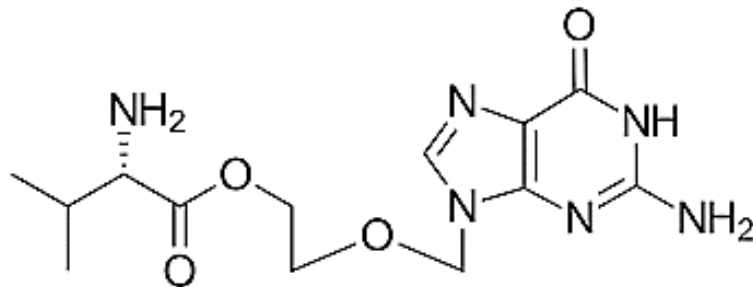


Рис.2.2. Структурна формула валацикловіру

2.1.3. Фамцикловір (*Famciclovir*).

Фамцикловір перетворюється в активну форму після прийому, перетворюючись в пенцикловір, який демонструє наявність протівірусної активності відносно вірусів простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барра та ЦМВ [7].

Фамцикловір є важливою складовою світових лікувальних стандартів для герпетичної інфекції, які застосовуються в США, Канаді, Європі та Австралії. Це через його високу біодоступність (досягає 77,0%) та довший час перебування в інфікованих вірусом клітинах (до 20 годин), що перевершує

характеристики інших препаратів, які використовуються для лікування вірусу простого герпесу 2 типу [34].

Механізм дії аналогічний ацикловіру та валацикловіру [7].

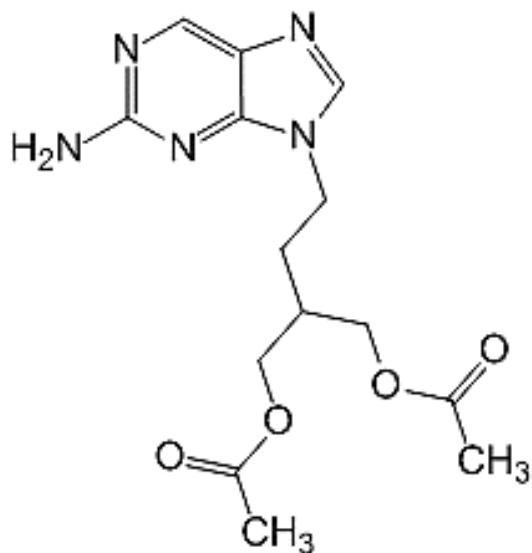


Рис.2.3. Структурна формула фамцикловіру

2.2. АФІ групи Агрентуму

2.2.1. Цитрат срібла.

Цитрат срібла - сіль срібла й лимонної кислоти. Так, як цитрат срібла містить іонне срібло в складі сполуки, може мати антивірусні властивості.

Можливі механізми антивірусної активності цитрату срібла включають:

- порушення вірусних оболонок: іонне срібло може впливати на структуру та цілісність вірусних оболонок, завдаючи шкоди їхній міцності. Це може призвести до руйнування вірусів і запобігти їхній реплікації;

- блокування вірусної прикріпленості: деякі дослідження показали, що срібло може запобігти прикріпленню вірусів до клітинних рецепторів, заважаючи їм входити в клітину та починати інфекцію.

- інгібування вірусних ферментів: срібло може впливати на ферменти, необхідні для реплікації вірусів, і тим самим зупиняти їхнє розмноження.

- зниження вірулентності: цитрат срібла може допомагати знизити вірулентність вірусів, зменшуючи їхню здатність завдати шкоди клітинам та призводити до важких захворювань.

- антиоксидантна активність: цитрат срібла може мати антиоксидантну активність, яка допомагає захищати клітини від окиснювального стресу, що часто виникає під час вірусних інфекцій.

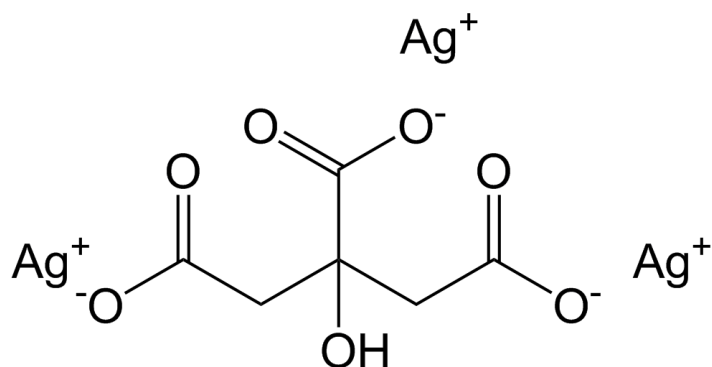


Рис.2.4. Структурна формула цитрату срібла

2.2.2. Наночастки срібла

Наночастинки мають широке застосування у противірусній терапії. Наночастки срібла застосовують проти вірусу простого герпесу.

Противірусні механізми наночастинок запобігають прикріпленню, проникненню та розмноженню вірусів. Вчені припускають, що механізми антивірусної дії наночастинок можуть включати інактивацію вірусу прямим чи опосередкованим чином, запобігання прикріплення вірусів до клітин та блокування реплікації вірусів [8].

Найчастіше наночастки змінюють структуру капсидного білка і зменшують вірулентність. Також непрямий механізм може включати запобігання проникнення вірусу в клітину шляхом зміни мембранного потенціалу. Інактивація також може відбутися під час блокування наночастиками ферменту нейрамінідази, який бере участь у процесі прикріплення вірусу до клітини-хазяїна [8].

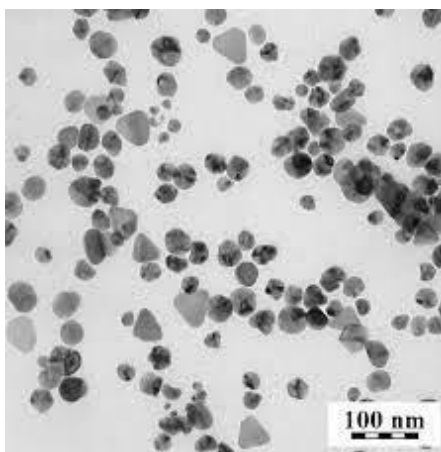


Рис.2.5. Вигляд наночасток срібла під мікроскопом

2.3. Інші АФІ

2.3.1. Докозанол (*Docosanol*). Докозанол є засобом для зовнішнього застосування та використовується для лікування герпесу губ.

Докозанол - це ненасичений жирний спирт, інколи його називають докозаною кислотою. Він має антимікробні властивості, і деякі дослідження показали, що він може мати обмежену антивірусну активність вірусу простого герпесу [9].

Дослідження *in vitro* показали, що докозанол впливає на злиття вірусу і клітинної оболонки, у такий спосіб пригнічуючи внутрішньоклітинне поглинання і реплікацію вірусу. В результаті досліджень *in vitro* встановлено, що клітини, які знаходяться під впливом докозанолу, чинять опір інфікування вірусами типу HSV-1 (вірус простого герпесу типу 1), які охоплюють ліпиди [9].

Проте важливо відзначити, що антивірусні властивості докозанолу не є настільки потужними, як у спеціалізованих антивірусних препаратах, таких як ацикловір. Докозанол зазвичай використовується як компонент косметичних та дерматологічних засобів через свої антимікробні властивості, але не завжди для лікування вірусних інфекцій.

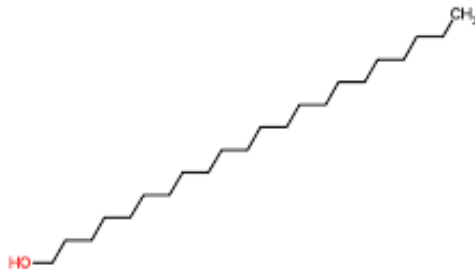


Рис.2.6. Структурна формула докозанолу

2.3.2. Вакцина проти вітряної віспи (*Varicella Vaccine*).

Вакцинація є ефективним засобом профілактики вітряної віспи, яка може спричинити герпетичний опоясувальний герпес у подальшому.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ БАЛЬЗАМУ ДЛЯ ГУБ З АНТИГЕРПЕТИЧНОЮ ДІЄЮ

3.1. Передумови дослідження

Герпетична інфекція губ є дуже поширеною проблемою сьогодення. За статистикою майже 90 % населення світу є носіями вірусу простого герпесу. Тому розробка нових засобів з антигерпетичною дією є актуальною [10].

Ацикловір є ефективним антивірусним препаратом, особливо в лікуванні інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex virus*) та вірусом ветряної віспи (*Varicella-Zoster virus*). Проте, використання ацикловіру також супроводжується певними обмеженнями та недоліками:

Розвиток опору до ацикловіру: при тривалому та нерегулярному використанні ацикловіру може розвиватися резистентність вірусу до препарату, що зробить його менш ефективним. Опору можуть розвивати як віруси герпесу, так і віруси вітряної віспи [10].

Неефективність при вживанні на пізніх стадіях інфекції: ацикловір найефективніший, коли він призначається на ранніх стадіях вірусної інфекції. Призначений на пізніх стадіях, коли вірус вже розповсюдився, препарат може бути менш ефективним.

Можливі побічні ефекти: використання ацикловіру може викликати побічні ефекти, такі як головний біль, діарея, та нудота. Проте ці побічні ефекти зазвичай є легкими і тимчасовими.

Тому *метою* дослідження стала розробка інноваційної м'якої лікарської форми для лікування герпетичної інфекції.

Дослідження ділилось на 2 *стадії*: вибір оптимального складу допоміжних компонентів для бальзаму шляхом технологічних досліджень та вибір активного компоненту, зважаючи на їх стабільність. Дослідження на стабільність проводили упродовж 30 діб при 40 °C.

3.2. Обґрунтування вибору м'якої лікарської форми

При виготовленні лікарського засобу для нанесення на губи було обрано форму бальзаму у вигляді олівця. Дана форма м'якого лікарського засобу є інноваційною, оскільки на сучасному фармацевтичному ринку України засоби проти герпесу представлені, в основному, у вигляді кремів та мазей [10].

Відмінною особливістю бальзаму для губ, як відомо, на відміну від кремів та мазей, є той факт, що він не залишає жодних слідів. Це означає, що при його нанесенні на губи вони залишатимуться естетично привабливими. Для багатьох активних молодих людей, які мають зустрічатися зі своєю роботою або навчанням і не можуть собі дозволити дискомфорту, що виникає від висипань на губах, це має велике значення [10].

Бальзам для губ має перевагу у створенні захисної плівки на поверхні шкіри, яка дозволяє подовжити дію активного фармацевтичного компонента. У відміну від крему чи мазі, бальзам може бути нанесений на всю поверхню губ для запобігання поширенню герпетичних висипань [10].

Олівець, як форма для бальзаму, є більш гігієнічною та зручною для нанесення на губи. Бальзам для губ, який має антигерпетичні властивості, крім боротьби з вірусами, також надасть антимікробний, зволожуючий та захисний ефекти, а також покращить природний колір губ [10].

3.3. Обґрунтування вибору активного фармацевтичного інгредієнта

З метою запобігання розвитку резистентності до АФІ, а також виключення фактору неефективності при вживанні на пізніх стадіях інфекції було вирішено розробити бальзам для губ на основі активних фармацевтичних інгредієнтів групи Аргентуму. Для порівняння було обрано активний компонент, що міститиме Аргентум у йонній формі (Ag^+) – цитрат срібла, та компонент, що міститиме Аргентум у відновленій формі (Ag^0) – наночастини срібла.

Враховуючи дані з наукової літератури щодо антивірусної дії препаратів срібла як активного фармацевтичного інгредієнта при розробці бальзаму для губ було використано розчин наночастинок срібла та цитрату срібла

концентрацією 4,0 мг/мл. Така концентрація забезпечує високий антивірусний ефект, але при цьому має низьку токсичність для організму людини.

3.4. Обґрунтування складу бальзаму для губ

Незважаючи на велику кількість сучасних інгредієнтів для косметики, основними складовими, на яких базується формула бальзаму для губ, залишаються тверді жири і воски, рослинні та ефірні олії. Використання твердих жирів і восків гарантує надійний захист для губ, а також дозволяє емульгувати водні компоненти завдяки емульгуючим властивостям воску. Включення рослинних олій в склад допомагає зменшити ризик появи тріщин [10].

Зазвичай бальзами для губ використовують тверді жирові основи та рослинну олію в співвідношенні 1:2. Ефірні олії можуть додаватися для надання бальзамам лікувальних властивостей або для підсилення ефективності інших біологічно активних компонентів [10].

Як допоміжні компоненти у складі бальзаму ми обрали віск бджолиний, парафін, гліцерину моностеарат, масло кокосове, масло какао, вазелін, олія оливкова [10].

Бджолиний віск - це природна суміш твердих жироподібних сполук, що складається на 70–75% з складних естерів вищих одноатомних жирних спиртів з нерозгалуженим ланцюгом (від C_{21} до C_{36}) та вуглеводнів або вищих одноосновних жирних кислот з нерозгалуженим ланцюгом, що мають однакову кількість вуглецевих атомів (від C_{16} до C_{36}). Основним етером є мірициловий пальмітат. У воску також присутні цирілові естери церитинової кислоти, вільні кислоти (пальмітинова, стеаринова, циритинова, карнаубова - приблизно 14%), вуглеводні (приблизно 12%) і приблизно 1% вільних спиртів (цетиловий, октадециловий, ейкозиловий, цериловий) і стерілових етерів жирних кислот. Бджолиний віск - це натуральний продукт, який виділяється восковими залозами комахи *Apis mellifera Linne* (родина *Apidae*). Його отримують шляхом кип'ятіння сот та восковин воді. Після розділення воску від води, його поміщають у форми для охолодження та затвердіння [11].

У галузі фармацевтичної технології використовують бджолиний віск як компонент для контрольованого вивільнення, стабілізатора, загущувача та глазуруючого агента. Бджолиний віск застосовують у виробництві лікарських препаратів для місцевого застосування у концентрації від 5% до 20%. Він використовується як загущувач у мазях і кремах та для стабілізації емульсій типу "вода/олія". Бджолиний віск відзначається високою в'язкістю жирів і вуглеводнів, а також містить в собі вільні спирти, що надають йому емульгуючі властивості та здатність поглинати водяні секрети шкіри. [11].

Парафін представляє собою суміш твердих насичених вуглеводнів з парафінового ряду. Він виробляється шляхом очищення і переробки нафти, кам'яновугілля, торфу, смоли та деревного дьогтю. Парафін має білу тверду структуру з дрібними кристалами і не має запаху або смаку. Він трохи жирний на дотик. Парафін не розчиняється у воді та спирті, є дуже малорозчинним у безводному спирті, але легко розчиняється у етері, хлороформі, бензині, бензолі, жирних та ефірних маслах. У фармацевтичній промисловості парафін використовується переважно як загущувач у складних мазевих основах [12].

Моностеарат гліцерину формується шляхом реакції гліцерину з трьохатомними жируватими кислотами, які походять від тваринного або рослинного джерела. Ця реакція призводить до утворення моногліцеридів та дегліцеридів, які можуть піддаватися подальшій реакції до того, поки не досягнута чистота продукту на рівні близько 90% моногліцериду. При цьому вихідні матеріали не є чистими сполуками, тому отриманий продукт також містить суміш ефірів, включаючи пальмітат і оліат. Фізико-хімічні властивості гліцерину моностеарату можуть варіювати в залежності від методу виробництва [13].

Варіанти гліцерину моностеарату знаходять своє використання в якості неіонних емульгаторів, стабілізаторів, пластифікаторів і засобів для зроблення текстури більш м'якою в процесі виробництва фармацевтичних препаратів і косметичних засобів. Гліцерин моностеарат також функціонує як ефективний

розчинник і стабілізатор для сполук, які можуть утворювати емульсії типу вода/олія або олія/вода, незалежно від їх полярності [13].

Оливкова олія складається з суміші вищих жирних кислот, включаючи олеїнову (55–83%), лінолеву (3,5–21%), пальмітинову (7,5–20%), стеаринову (0,5–5,0%) і інші, які присутні в невеликих кількостях. Вона також містить значну кількість ненасичених жирних кислот [14].

Отримують оливкову олію шляхом холодного вижимання свіжих плодів оливкового дерева *Olea europaea L.*, яке належить до родини оливкових — *Oleaceae*. Ця олія має прозорий, безбарвний або легко зеленувато-жовтуватий колір і характерний безпримітний запах і смак. Крім того, вона відноситься до нелетких олій [14].

Оливкова олія широко використовується в косметичній промисловості в ролі розчинника та поживної складової для догляду за шкірою та волоссям. Вона використовується для створення лосьйонів, шампунів і захисних кремів. [14].

Кокосова олія складається з тригліцеридів жирних кислот, включаючи капронову кислоту (41,5%), каприлову кислоту (5,0–11,0%), капринову кислоту (4,0–9,0%), лауринову кислоту (40,0–50%), міристинову кислоту (15,0–20%), пальмітинову кислоту (7,0–12%), стеаринову кислоту (1,5–5,0%), арахідонову кислоту (40,2%), олеїнову кислоту (4,0–10,0%), лінолеву кислоту (1,0–3,0%), ліноленову кислоту (40,2%) і ейкозенову кислоту (40,2%). Ці компоненти становлять прозору безбарвну або світло-жовтого кольору рідину, яка має легкий кокосовий аромат і приємний ніжний смак [15].

Кокосову олію виробляють із насіння *Cocos nucifera Linn.* (пальмова родина). Традиційно її використовують як основу для виготовлення лікарських засобів у формі мазей і композицій, включаючи емульсії та наноемульсії, інтраназальні розчини, ректальні капсули та супозиторії. [15].

Олія какао - це однорідні щільні шматки світло-жовтого кольору, які залишаються крихкими при кімнатній температурі. Вони мають приємний смак та аромат, що нагадують запах какао. Ця олія отримується з підсмажених

та очищених від луски насіння (ядер) тропічного шоколадного дерева *Theobroma cacao L.* родини *Sterculiaceae*. Вміст олії в цих насіннях становить 45–55% [16].

Хімічно олія какао - це рослинний жир щільної консистенції, який складається з складних ефірів гліцерину та пальмітинової, стеаринової, олеїнової, лауринової, арахісової та ліноленової кислот [16].

Хоча олія какао змішується з різними лікарськими речовинами, її важко використовувати в жарку пору року, оскільки вона погано емульгує воду та водні розчини (до 4–5%). Ця олія також застосовується в косметології, оскільки має загоювальний та тонізуючий ефекти, завдяки наявності метилксантину, кофеїну та танінів. [16].

Вазелін - це очищена суміш вуглеводнів, включаючи напівтверді, тверді та рідкі, які мають загальну формулу C_nH_{2n+2} . Ця суміш вуглеводнів складається переважно з розгалужених та нерозгалужених ланцюгів, і може включати деякі циклічні алкани та ароматичні молекули з боковими ланцюгами парафіну. Вазелін одержують в процесі обробки нафти, шляхом перегонки напівтвердого залишку, після парової або вакуумної дистиляції [17].

Вазелін застосовується як мацева основа та пом'якшувальна речовина, яка погано вбирається шкірою. У пом'якшувальних кремах для місцевого застосування використовується у концентрації від 10% до 30%, у емульсіях - від 4% до 25%, а в мазях - може бути використаний в концентрації до 100%. Вазелін також входить до складу неприлипаючих марлевих лікувальних пов'язок, які містять активні фармацевтичні інгредієнти. Широко використовується в косметичній промисловості [17].

Декспантенол має синтетичне походження. Це безбарвна або слабо жовтувата рідина, яка може бути в'язкою, або білий кристалічний порошок. Вона легко розчиняється у воді та спирті, але важко розчиняється у ефірі. Для зберігання використовують добре закритий контейнер [35].

Зовнішнє застосування цього засобу призначено для догляду за сухою шкірою, сприяння швидкій загоєності мікротравм, наприклад подряпин і саден, а також заспокоєння подразнень на шкірі, таких як сонячні опіки. Це також може бути використане для догляду за грудьми жінок, які годують груддю, для лікування та запобігання тріщинам і запаленням сосків молочної залози. Застосування включає також профілактику та лікування пелюшкового дерматиту, а також допомогу у лікуванні хронічних виразок, пролежнів, тріщин, абсцесів, фурункулів, герпесу та дерматитів. Крім того, цей засіб може бути корисним при трансплантації шкіри та для лікування ерозії шийки матки [35].

Розроблено 3 склади бальзаму, які відрізняються складом та концентрацією допоміжних компонентів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Склад бальзаму для губ

Назва компонента	Склад №1	Склад №2	Склад №3
Віск бджолиний	3,0 г		
Парафін			3,0 г
Моностеарат гліцерину		3,0 г	
Олія оливкова	5,0 г	5,0 г	5,0 г
Олія кокосова	1,0 г		
Олія какао			1,0 г
Вазелін		1,0 г	
Декспантенол	0,5 г	0,5 г	0,5 г
Наночастки срібла/цитрат срібла	1 мл	1 мл	1 мл

Оскільки розроблена композиція належить до емульсійних дисперсних систем, технологія створення бальзаму передбачає етап емульгування

колоїдного розчину наночастинок або цитрату срібла відповідно та декспантенолу. У жировій основі бальзаму відсутня міжфазна поверхня, тому підготовка жирової основи включає у себе створення сплаву, що складається з воску бджолиного, кокосової олії та оливкової олії. Гідрофільну фазу (колоїдний розчин наночастинок срібла або цитрату срібла та декспантенол) емульгують з жировою основою, після чого суміш охолоджують до температури 40–45 °С. Отриману масу докладно перемішують та розливають у форми [10].

3.5. Результати дослідження

3.5.1. Вибір складу допоміжних речовин

У результаті досліджень було встановлено, що бальзам, зі складом №1, до якого входили колоїдний розчин наночастинок срібла або цитрату срібла, віск бджолиний, олія оливкова, олія кокосова та декспантенол, за органолептичними показниками проявляє кращі характеристики, тому цей склад було обрано для подальших досліджень.

3.5.2. Вибір активного фармацевтичного компонента. Дослідження стабільності

Для вибору активного компонента було проведено дослідження стабільності. Дослідження стабільності проводили за умов прискореного старіння, тобто при температурі 40°С. Експеримент тривав 30 діб, що є еквівалентним 12 місяцям природного зберігання. Зразки відбирали через кожні 4 доби протягом 1 місяця.

Результати дослідження на стабільність для препарату з цитратом срібла за умов прискореного старіння показали прогнозовані стабільні показники протягом 30 діб зберігання при 40°С.

На противагу наночастки срібла зазнали часткової агрегації та дестабілізації.

Стабільність наночасток вихначали через 30 діб шляхом вимірювання їх розміру, встановлення дзета-потенціалу та індексу полідисперсності.

Порівнюючи дані вимірів наночастинок до та після зберігання, можна зробити висновок, що відбувається збільшення розміру на 15 %.

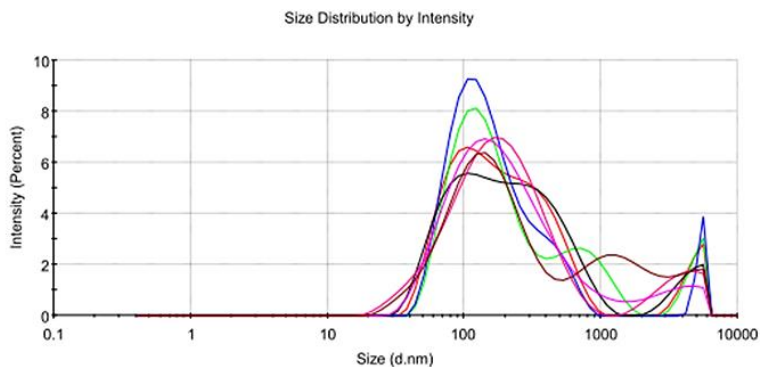


Рис. 3.1. Зміна розміру наночастинок срібла після зберігання

Дзета-потенціал є важливим показником стабільності наночастинок, що характеризує поверхневий заряд (*Kthiri et al, 2011*). Високе негативне значення дзета-потенціалу свідчить про стабільність та дисперсність, відсутність тенденції до утворення агломератів AgNPs (*Win et al, 2020*). Після зберігання дзета-потенціал наночастинок підвищився на 7 %.

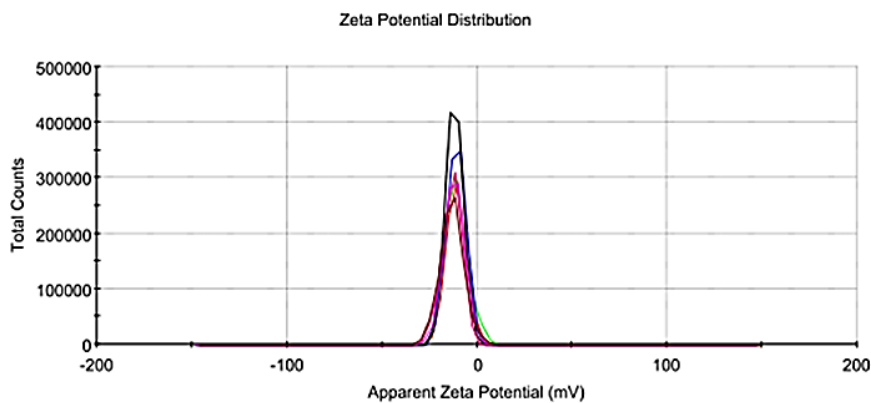


Рис. 3.2. Зміна дзета-потенціалу наночастинок срібла після зберігання

Також значення індексу полідисперсності (PdI) після зберігання збільшилось на 19 %, Це в свою чергу опосередковано може вказувати на часткове формування агрегатів та частковий розпад вже сформованих наночастинок.

Отже, рекомендовано включити до складу антигерпетичного бальзаму для губ цитрат срібла у якості активного фармацевтичного компонента. Склад з наночастиками срібла не пройшов тест на стабільність, що у свою чергу

говорить про неможливість комерційного виготовлення такого засобу. Можливими є подальше вивчення такого складу з введенням додаткових стабілізуючих компонентів, але це підвищить собівартість засобу і буде комерційно не вигідним.

РОЗДІЛ 4

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ АНТИГЕРПЕТИЧНОГО БАЛЬЗАМУ ДЛЯ ГУБ

Контроль якості антигерпетичного бальзаму для губ буде ділитись на 2 частини: визначення показників якості м'якої форми, (бальзаму), кількісне та якісне визначення активного компонента (цитрату срібла).

4.1. Контроль якості м'якої лікарської форми

Якість бальзаму для губ оцінювали за органолептичними та фізико-хімічними показниками відповідно до ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі» [18].

У таблиці 4.1. наведені органолептичні та фізико-хімічні показники, яким має відповідати бальзам для губ.

Таблиця 4.1

Органолептичні та фізико-хімічні показники бальзаму для губ

Назва показника	Характеристика і норма
Зовнішній вигляд	Поверхня гладка, однорідна, незабарвлена
Колір	Властивий кольору виробу
Запах	Властивий запаху виробу
Покривна здатність	Покрив рівний, однорідний
Температура краплепадіння, °С	40-65
Кислотне число, мг КОН/г, не більше ніж	15
Карбонільне число, мг КОН/г, не більше ніж	8

4.1.1. Визначання зовнішнього вигляду

Зовнішній вигляд бальзаму для губ визначають згідно з розділом 3 ГОСТ 29188.0 [19].

4.1.2. Визначання кольору

Колір бальзаму для губ визначають згідно з розділом 3 ГОСТ 29188.0 [19].

4.1.3. Визначання запаху

Запах бальзаму для губ визначають згідно з розділом 3 ГОСТ 29188.0 [19].

4.1.4. Визначання покривної здатності

Покривну здатність бальзаму для губ визначають органолептично (візуально). Для цього наносять бальзам згідно з ГОСТ 28638 смужку площею 2 см² на зовнішню поверхню кисті руки або аркуш білого паперу тричі на те саме місце.

Покрив бальзаму для губ має бути рівний, однорідний [20].

4.1.5. Визначання температури краплепадіння

Температуру краплепадіння бальзаму для губ визначають згідно з ГОСТ 29188.1 [21].

4.1.6. Визначання кислотного числа

Метод ґрунтується на нейтралізації вільних кислот розчином лугу.

Зважують 0,8-1,0 г бальзаму для губ у стакані для титрування і результат зважування у грамах записують з точністю до четвертого десяткового знака. Додають циліндром 40 см³ суміші толуолу зі спиртом (1:1) і нагрівають на водяній бані до повного розчинення. Після охолодження за кімнатної температури у стакан занурюють електроди і титрують, постійно перемішуючи, спиртовим розчином гідроксиду калію до рН 10,2-10,5.

Кислотне число X, мг КОН/г, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{V \times 11,2}{m}$$

де V - об'єм точно 0,2 моль/дм³ розчину гідроксиду калію, витраченого на титрування кислоти, см³;

m - маса, г;

11,2 - масова концентрація гідроксиду калію в розчині 0,2 моль/дм³, мг/см³.

Визначають до другого десяткового знака, а потім округлюють до першого.

За результат випробування беруть середнє арифметичне значення результатів двох паралельних визначань.

Границя повторюваності (збіжності) r — абсолютна величина різниці результатів двох випробовувань, що отримана в умовах повторюваності за довірчої ймовірності 95 %, не повинна перевищувати 1,0 мг КОН/г.

Границя відтворюваності R — абсолютна величина різниці результатів двох випробовувань, що отримана в умовах відтворюваності за довірчої ймовірності 95 %, не повинна перевищувати 1,5 мг КОН/г.

Границі абсолютної похибки методу за довірчої ймовірності 95 % становлять $\pm 1,2$ мг КОН/г [19].

4.1.7. Визначання карбонільного числа

Метод ґрунтується на оксимируванні карбонільних сполук гідроксиламіном хлориду і подальшому визначанні надлишку гідроксиламіну основи титруванням розчином кислоти.

Зважують у колбі 0,5-0,6 г бальзаму. Результат зважування в грамах записують з точністю до четвертого десяткового знака, додають 15 см³ суміші толуолу зі спиртом (1:1), 15 см³ розчину гідроксиламіну гідрохлориду та з бюретки 10 см³ розчину гідроксиду калію для вивільнення гідроксиламіну основи. Колбу приєднують до повітряного холодильника, нагрівають на киплячій водяній бані протягом 1 год. Після охолодження колби суміш переносять у стакан для титрування, колбу промивають 20 см³ етилового спирту у 2-3 прийоми. У стакан занурюють електроди та титрують надлишок гідроксиламіну основи розчином сірчаної кислоти, постійно перемішуючи до рН (3,5-4,0).

Паралельно проводять контрольне випробовування.

Карбонільне число X_1 , мг КОН/г, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{(V - V_1) \times 11,2}{m}$$

де V — об'єм точно 0,2 моль/дм³ розчину сірчаної кислоти, витраченої на титрування гідроксиламіну основи в контрольному випробовуванні, см³;

V_1 — об'єм точно 0,2 моль/дм³ розчину сірчаної кислоти, витраченої на титрування гідроксиламіну основи в робочому випробовуванні, см³;

m — маса наважки, г;

11,2 — масова концентрація гідроксиду калію в розчині 0,2 моль/дм³, мг/см³.

Визначають до другого десяткового знака, а потім округлюють до першого.

За результат випробування беруть середнє арифметичне значення результатів двох паралельних визначань.

Границя повторюваності (збіжності) r — абсолютна величина різниці результатів двох випробовувань, що отримана в умовах повторюваності за довірчої ймовірності 95 %, не повинна перевищувати 2,0 мг КОН/г.

Границя відтворюваності R — абсолютна величина різниці результатів двох випробовувань, що отримана в умовах відтворюваності за довірчої ймовірності 95 %, не повинна перевищувати 4,0 мг КОН/г.

Границі абсолютної похибки методу за довірчої ймовірності 95 % становлять $\pm 3,0$ мг КОН/г [19].

4.1.8. Визначання мікробіологічних показників

Методи полягають у висіванні розчину наважок відібраної проби виробів декоративної косметики у живильні середовища з подальшим культивуванням посівів в умовах, сприятливих для росту мікроорганізмів.

Визначання кількості мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів -згідно з розділом 6 ДСТУ 3438 (ГОСТ 30468) [22].

Визначання бактерій *Enterobactereaceae* - згідно з розділом 6 ДСТУ 3034 (ГОСТ 30282) [23].

Визначання *Staphylococcus aureus* - згідно з розділом 6 ДСТУ 3031 (ГОСТ 30279) [24].

Визначання *Pseudomonas aeruginosa* - згідно з розділом 6 ДСТУ 3033 (ГОСТ 30281) [25].

Визначання кількості дріжджів і пліснявих грибів - згідно з розділом 6 ДСТУ 3032 (ГОСТ 30280) [26].

4.2. Якісне та кількісне визначення цитрату срібла

Основними методиками визначення цитрат-іонів є визначення за допомогою люмінесценції, а також визначення аргентум-іонів за допомогою реакції срібного дзеркала.

4.2.1. Люмінесцентне визначення цитрат-іонів

Люмінесцентне визначення цитрат-іонів проводять за допомогою реактиву комплексу ітрію (III) із рутином. Спектри люмінесценції реєструються спектрометром із подвійним джерелом світла. Контрольним зразком виступає бальзам без цитрату срібла. У присутності іонів цитрату характер спектра змінюється: спостерігається зсув піку у короткохвильову область, інтенсивність смуги зростає, що також свідчить про утворення різнолігандного комплексу [27].

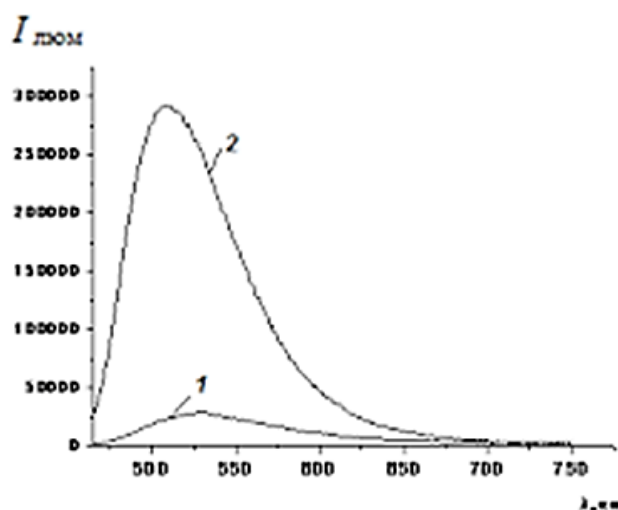


Рис. 4.1. Спектр люмінесценції при визначенні цитрат-іонів

4.2.2. Реакція срібного дзеркала

Якісною реакцією на Аргентум є реакція срібного дзеркала – відновлення альдегідів аміачним розчином оксиду срібла при нагріванні. Металічне срібло, яке виділяється, вкриває стінки по-судини тонким блискучим шаром [28].

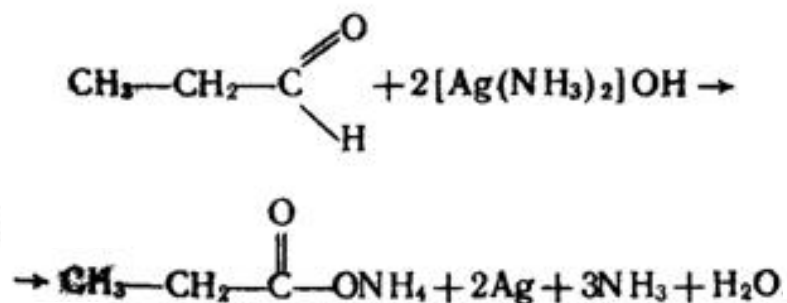


Рис.4.2. Реакція срібного дзеркала

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані літератури щодо етимології захворювання на герпетичну інфекцію різних типів та щодо сучасних методів лікування та профілактики герпетичної інфекції.

2. Визначено оптимальну м'яку лікарську форму для антигерпетичного засобу за органолептичними показниками – бальзам для губ. Нова форма дозволяє покращити зручність застосування та ефективність лікування, що може призвести до полегшення життя пацієнтів і зменшення ризику рецидивів герпетичної інфекції.

3. Визначено оптимальний активний компонент з групи АФІ на основі срібла шляхом дослідження їх стабільності – цитрат срібла. Цей активний компонент забезпечує високий антивірусний ефект, але при цьому має низьку токсичність для організму людини, а також є стабільним під час зберігання.

4. Теоретично узагальнені методи контролю бальзаму для губ з антигерпетичною дією. Бальзам для губ має відповідати ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі».

Створений бальзам спрямований на розширення асортименту засобів для догляду за губами, особливо для лікування при герпетичних проявах. Він має противірусну дію на шкіру губ та збільшує її захисні властивості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Герпетична інфекція: веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/infektsiyi/gerpetichna-infektsiya/>.
2. Вітряна віспа — інфекційне захворювання людини: веб-сайт. URL: <https://cprs.kiev.ua/evryka/theses/chemistry-and-biology/medicine/vitryana-vispa-infektsiyne-zakhvoryuvannya-lyudyny/>.
3. Герпетичний кон'юнктивіт: симптоми і лікування, фото герпесної захворювання, його наслідки і ускладнення на організм, а також заразність і профілактика недуги: веб-сайт. URL: <https://cn-portal.org.ua/?p=9683>.
4. Казакова Р.В., Костенко Є.Я., Мельник В.С., Горзов Л.Ф., Білищук М.В., Дячук Е.Й., Дуганчик Я.І. Організація, діагностика і комплексне лікування герпетичного стоматиту. навч. посіб. Ужгород, 2016. 186 с.
5. АЦИКЛОВІР: веб-сайт. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=19630>.
6. ВАЛАЦИКЛОВІР (VALACYCLOVIRUM): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/86/936/valacyclovirum/>.
7. ФАМЦИКЛОВІР (FAMCICLOVIRUM): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/70/2724/famciclovirum/>.
8. Gurunathan S., Qasim M., Choi Y., Do J.T., Park C., Hong K., Kim J.H., Song H. Antiviral Potential of Nanoparticles – Can Nanoparticles Fight Against Coronaviruses? *Nanomaterials*. 2020, №10. doi: 10.3390/nano10091645.
9. ДОКОЗАНОЛ* (DOCOSANOLUM*): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/68/108530/docosanolum/>.
10. Білоус С.Б., Дибкова С.М., Резніченко Л.С. Дослідження з розробки косметичних засобів на основі наночастинок срібла, золота і міді. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 4. doi: 10.11603/2312-0967.2018.4.9685.
11. ВІСК ЖОВТИЙ: веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1769/visk-zhovtij>.

-
12. ПАРАФІН: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/738/parafin>.
13. ГЛІЦЕРОЛУ МОНОСТЕАРАТ: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3000/glicerolu-monostearat>.
14. ОЛІЯ ОЛИВКОВА: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3130/oliya-olivkova>.
15. ОЛІЯ КОКОСОВА: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7405/oliya-kokosova>.
16. МАСЛО КАКАО: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1344/maslo-kakao>.
17. ВАЗЕЛІН: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1652/vazelin>.
18. ДСТУ 4774:2007 Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі. Загальні технічні умови.
19. ГОСТ 29188.0–91 Изделия парфюмерно-косметические. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний (Вироби парфюмерно-косметичні. Правила приймання, відбирання проб, методи органолептичного випробовування).
20. ГОСТ 28638–2000 Изделия щетинно-щеточные бытовые. Общие технические условия (Вироби щетинно-щіткові побутові. Загальні технічні умови).
21. ГОСТ 29188.1–91 Изделия косметические. Метод определения температуры каплепадения (Вироби косметичні. Метод визначання температури краплепадиння).
22. ДСТУ 3438–96 (ГОСТ 30468–97) Шампуні та піномийні засоби. Метод визначення загальної забрудненості мікроорганізмами.
23. ДСТУ 3034–95 (ГОСТ 30282–95) Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення бактерій *Escherichia coli*.
24. ДСТУ 3031–95 (ГОСТ 30279–95) Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення *Staphylococcus aureus*.

25. ДСТУ 3033–95 (ГОСТ 30281–95) Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення *Pseudomonas aeruginosa*.

26. ДСТУ 3032–95 (ГОСТ 30280–95) Шампуні та піномийні засоби. Метод обліку вмісту дріжджів і виявлення *Candida albicans*.

27. Бельтюкова С.В., Малинка О.В., Лівенцова О.О. Визначення цитрат-іонів у лікарських засобах із використанням молекулярної люмінесценції рутину в комплексі з ітрієм (III). *Фармацевтичний журнал*, 2019, № 5. С. 86–91.

28. Лабораторна робота: Оксигеновмісні органічні сполуки: веб-сайт. URL:<https://de.khnu.km.ua/labrun.aspx?a=194&b=4&c=102#:~:text=%D0%AF%D0%BA%D1%96%D1%81%D0%BD%D0%BE%D1%8E%20%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%94%D1%8E%20%D0%BD%D0%B0%20%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D0%B5%D0%B3%D1%96%D0%B4%D0%B8%20%D1%94,%D1%81%D1%82%D1%96%D0%BD%D0%BA%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%B8%20%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%BA%D0%B8%D0%BC%20%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D1%81%D0%BA%D1%83%D1%87%D0%B8%D0%BC%20%D1%88%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%BC>.

29. Пеший М.М., Ільченко В.І. Екзантематозні інфекції у дітей. навч. посіб. Полтава, 2006. 176 с.

30. Цитомегаловірусна інфекція: веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/infektsiyi/tsitomegalovirusna-infektsiya/>.

31. Бондаренко Г.М., Щербакова Ю.В., Нікітенко І.М., Губенко Т.В. Комплексне лікування генітального герпесу. *Дерматологія та венерологія*, 2011, №1, С. 69-75.

32. Крючко Т.О., Кінаш Ю.М. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей. *Перинатологія и педиатрія*, 2006, №3, С. 60-63.

33. Епштейна — Барр вірусна інфекція: веб-сайт.
URL:<https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/infektsiyi/epshteyna-barr-virusna-infektsiya/>.

34. Татарчук, Т., Коньков, Д., Анфілова, М., Зайченко, Г., Адамчук, Н., & Байда, Л. Сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2023, №3, С.73–82.

35. ДЕКСПАНТЕНОЛ: веб-сайт. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2429/dekspantenol>.

ДОДАТОК



РОЗРОБКА СКЛАДУ БАЛЬЗАМУ ДЛЯ ГУБ З МЕТОЮ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Краснобаєва М.В., Костирко О.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, м. Київ, Україна, e-mail: o.kostyrko@nmu.ua

Герпетична інфекція є однією з найпоширеніших вірусних інфекцій у світі. За даними ВООЗ захворювання, викликані вірусом простого герпесу, посідають друге місце після грипу та ГРВІ у рейтингу захворюваності та смертності від вірусних інфекцій. Вірусами простого герпесу інфіковано 90% населення планети. Близько 33 % інфікованих вірусом простого герпесу страждають також і на генітальний герпес [1].

На теперішній час відомо 8 герпетичних вірусів, які патогенні для людини, 2 типи вірусу простого герпесу (HSV"1, HSV"2), вірус вітряної віспи і оперізувального герпесу (VZV або HHV"3), вірус Епштейн-Барра, що викликає інфекційний мононуклеоз (EBV або HHV"4), цитомегаловірус (CMV або HHV"5), HHV"6, HHV"7, HHV"8 [2].

Лікування герпетичної інфекції включає застосування протівірусних препаратів, які найчастіше представлені у вигляді кремів. Препарати групи ацикловіру (ацикловір, валацикловір, фамцикловір) у місцевому або оральному застосуванні є одними з найбільш поширених і відомих протівірусних засобів для лікування герпетичної інфекції [3]. Проте застосування ацикловіру також супроводжується певними обмеженнями та

SUMMARY

Krasnobaeva Maria

Topic: “Development of a lip balm composition for the treatment of herpes infection”

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Kostyrko Olena

Keywords: herpes infection, silver citrate, silver nanoparticles, lip balm

Introduction. Herpes infection is one of the most common viral infections in the world. It can appear in the form of herpes of the lips, genital herpes, herpes virus of chicken pox, etc. According to WHO, diseases caused by HSV rank second after influenza and SARS in the structure of morbidity and mortality in viral infections.

Treatment of herpes infection includes the use of antiviral drugs, which are often presented in the form of creams. Drugs of the acyclovir group are among the most common and well-known antiviral agents for the treatment of herpes infection.

However, the use of acyclovir is also accompanied by certain limitations and disadvantages: the development of resistance to acyclovir, inefficiency when used in the late stages of infection, possible side effects.

Materials and methods. To substantiate the composition and technology of the cosmetic product, methods of information search, analysis of literature data, and technological research were used. A stability study was conducted to select the active component.

Results. The optimal soft dosage form for an antiherpetic agent based on organoleptic parameters was determined - a lip balm. The new form makes it possible to improve the convenience of use and the effectiveness of treatment, which can lead to an easier life for patients and reduce the risk of recurrence of herpes infection.

The optimal active component from the group of silver-based APIs was determined by investigating their stability - silver citrate. This active component

provides a high antiviral effect, but at the same time has low toxicity for the human body, and is also stable during storage.

Conclusions. The developed balm should contribute to the expansion of the market of remedies for the treatment of lips with herpetic lesions, have an antiviral effect on the skin of the lips and increase its protective properties.