

В. І. Гриценко¹, Л. С. Кієнко¹, Л. О. Боврицька¹, В. С. Злагода²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ

Мета. Обґрунтувати методологію створення м'якої лікарської форми для лікування герпесвірусних захворювань з урахуванням сучасних вимог до фармацевтичної розробки ліків.

Матеріали та методи. Розробка лікарського засобу можлива тільки за теоретично й експериментально обґрунтованого процесу планування експериментальних досліджень. Для забезпечення ефективності та мінімізації побічних реакцій препарату, що розробляється, необхідно врахувати всі фармацевтичні фактори, які впливають на якість лікарського засобу. Це природа й кількість основи, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин, структурно-механічні характеристики та обладнання. Методологічна концепція розробки противірусного лікарського засобу базується на виконанні комплексів маркетингових, фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень, що забезпечує відповідність препарату медико-біологічним вимогам.

Результати. З'ясовано, що загальний алгоритм методологічного підходу складається з 3 послідовних етапів: інформаційно-пошукового, дослідницького та стандартизаційно-фармакологічного. На підставі проведеного аналізу літературних джерел та власних досліджень складено план розробки м'якої лікарської форми на основі ацикловіру та мірамістину противірусної дії.

Висновки. Наведено основні методологічні аспекти створення м'якої лікарської форми протигерпетичної дії з урахуванням вимог до якості препарату.

Ключові слова: методологія; лікарський засіб; алгоритм досліджень; м'яка лікарська форма

V. I. HRYTSENKO¹, L. S. KIENKO¹, L. O. BOBRYTSKA¹, V. S. ZLAGODA²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov
of the Ministry of Health of Ukraine

METHODOLOGICAL ASPECTS OF CREATING A SOFT DOSAGE FORM WITH THE ANTIVIRAL EFFECT

Aim. To substantiate the methodology of creating a soft dosage form for the treatment of herpes viral diseases taking into account the existing requirements for the pharmaceutical drug development.

Materials and methods. Drug development is possible only with a theoretically and experimentally proven process of planning the experimental research. To ensure the effectiveness and minimize side effects of the drug under development, it is necessary to take into account all pharmaceutical factors affecting its quality. They are the nature and the quantity of the base, physicochemical properties of active substances and excipients, structural and mechanical characteristics and equipment. The methodological concept of the antiviral drug development is based on the implementation of complexes of marketing, pharmacotechnological, physicochemical and biopharmaceutical research, providing the drug compliance with medical and biological requirements.

Results. It has been found that the general algorithm of the methodological approach consists of 3 consecutive stages: information retrieval, research and standardization-pharmacological. Based on the analysis of literature sources and our own research, a plan for creating a soft dosage form with the antiviral effect based on acyclovir and miramistin has been developed.

Conclusions. The main methodological aspects of creating a soft dosage form with the antiherpetic action taking into account the requirements for the drug quality are given.

Key words: methodology; drug; research algorithm; soft dosage form

В. И. Гриценко¹, Л. С. Киенко¹, Л. А. Бобрицкая¹, В. С. Злагода²

¹ *Национальный фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Украины*

² *Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения Украины*

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Цель. Обосновать методологию создания мягкой лекарственной формы для лечения герпесвирусных заболеваний с учетом существующих требований к фармацевтической разработке лекарств.

Материалы и методы. Разработка лекарственного средства возможна только при теоретически и экспериментально обоснованном процессе планирования экспериментальных исследований. Для обеспечения эффективности и минимизации побочных реакций разрабатываемого препарата, необходимо учесть все фармацевтические факторы, влияющие на качество лекарственного средства. Это природа и количество основы, физико-химические свойства действующих и вспомогательных веществ, структурно-механические характеристики и оборудование. Методологическая концепция разработки противовирусного лекарственного средства основывается на выполнении комплексов маркетинговых, фармакотехнологических, физико-химических и биофармацевтических исследований, что обеспечивает соответствие препарата медико-биологическим требованиям.

Результаты. Установлено, что общий алгоритм методологического подхода состоит из 3 последовательных этапов: информационно-поискового, исследовательского и стандартизационно-фармакологического. На основании проведенного анализа литературных источников и собственных исследований составлен план разработки мягкой лекарственной формы на основе ацикловира и мирамистина противовирусного действия.

Выводы. Приведены основные методологические аспекты создания мягкой лекарственной формы противогерпетического действия с учетом требований к качеству препарата.

Ключевые слова: методология; лекарственный препарат; алгоритм исследований; мягкая лекарственная форма

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Лікування герпесвірусних захворювань є однією з провідних медико-соціальних проблем у зв'язку зі збільшенням частоти їх виявлення та ускладнень з боку різних органів та систем організму [1]. На герпесвірусні інфекції страждає близько 90 % населення земної кулі, що є відображенням загальної тенденції зростання кількості інфекційних хвороб, спричинених вірусами [2]. Ця проблема істотна для різних галузей медицини, зокрема педіатрії, урології, гінекології, неонатології, інфектології тощо [3].

Як відомо з літературних джерел, до герпетичної інфекції може приєднуватись вторинна бактеріальна або грибкова інфекція (40-50 %). Найбільш представлені комбінації стрептокової та лактобацилярної, кандидозної та стафілокової, протейно-стафілокової та нейсеріально-стрептокової мікрофлори [4, 5].

Одним зі шляхів розв'язання проблеми ефективного лікування герпесвірусних хвороб є використання м'яких лікарських форм, які мають низку переваг проти інших препаратів: здатність забезпечувати тривалу концентрацію діючих речовин безпосередньо в місці нанесення препарату, простота застосування, можливість поєднання декількох діючих речовин різного фар-

макологічного спектру дії, забезпечення комплексного підходу до лікування [6-9].

Враховуючи етіопатогенез герпесвірусних захворювань, ми запропонували розробку лікарського препарату у формі мазі, яка може бути використана для комплексної терапії захворювань, спричинених вірусами герпесу.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

На основі попередніх публікацій доведено перспективність розробки м'якої лікарської форми з ацикловіром та мірамистином протигерпетичної дії [10, 11].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

З метою створення якісного, безпечного та ефективного препарату необхідно обґрунтувати етапи планування експериментальних досліджень, які базуються на принципах сучасної фармакотерапії, заснованих на результатах доказової медицини.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи є обґрунтування методологічних аспектів створення м'якої лікарської форми противірусної дії.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробка лікарського препарату можлива лише за теоретично та експериментально обґрунтованого процесу планування і проведення досліджень.

За результатами аналізу літературних джерел та власних досліджень ми сформулювали загальний алгоритм методологічного підходу до створення м'якої лікарської форми для лікування герпесвірусних інфекцій, у якому можна виділити 3 послідовних блоки: інформаційно-пошуковий, дослідницький, стандартизаційно-фармакологічний [12].

На етапі інформаційного пошуку важливим є оцінювання перспективності препарату, що розробляється, а також проведення маркетингових досліджень присутніх на вітчизняному фармацевтичному ринку протигерпетичних лікарських засобів.

На сьогодні фармацевтичний ринок України налічує 80 найменувань лікарських засобів різних форм для лікування герпесвірусних захворювань. Найбільша частка припадає на однокомпонентні препарати (94 %). Засоби у м'яких лікарських формах становлять лише 8 % [13]. Для створення лікарського препарату комплексної дії було обрано як активні фармацевтичні інгредієнти ацикловір та мірамістин. Ефективність ацикловіру ґрунтується на його взаємодії з вірусною тимідинкіназою та послідовним фосфорилуванням з утворенням моно-, ди- та трифосфату, який інгібує ДНК-полімеразу і зупиняє реплікацію вірусу. Механізм дії мірамістину пов'язаний з його впливом на мембрани клітин мікроорганізмів. З огляду на вищевказане перспективним є створення комбінованого лікарського препарату у формі мазі на основі субстанцій ацикловіру та мірамістину.

Методологія розробки раціонального складу та технології лікарського препарату залежить

від мети лікування та обраної лікарської форми. М'які лікарські форми – це дисперсні системи з в'язко-пластичним дисперсним середовищем, що характеризуються неньютонівським типом течії.

Для забезпечення максимального фармакотерапевтичного ефекту мазі потрібно теоретично та експериментально обґрунтувати всі фармацевтичні фактори, які впливають на якість лікарського засобу. Це однорідність, тип основи, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин, структурно-механічні властивості та обладнання.

Під час проведення фармакологічних досліджень необхідно визначити вид фармакологічної дії, а також порівняти розроблений препарат за спектром фармакологічних ефектів з препаратом-аналогом.

Під час створення нового лікарського засобу у формі мазі також необхідно враховувати основні вимоги, що висуваються до технологічного процесу: відтворюваність технології та зменшення чинників, які негативно впливають на процес виробництва; мінімальна кількість стадій виробництва; наявність обладнання; мінімальна енергоємність технологічного процесу; система контролю якості препарату в процесі промислового виробництва та зберігання.

Загальний алгоритм комплексного підходу до досягнення визначеної мети наведено в таблиці.

Загальну схему розробки м'якої лікарської форми противірусної дії наведено на рисунку.

Отже, на підставі загального методологічного підходу до фармацевтичної розробки нами обґрунтовано та складено план експериментальних досліджень щодо створення м'якої лікарської форми противірусної дії:

- вивчення етіології, патогенезу та клінічних проявів герпесвірусних захворювань;
- аналіз сучасного стану фармакотерапії хвороб, викликаних вірусом герпесу;

Таблиця

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ

Етапи методологічного підходу	Основні завдання
Інформаційно-пошуковий	Визначення доцільності розробки лікарського препарату; вивчення етіології, патогенезу та клінічних проявів захворювань, викликаних вірусом герпесу; аналіз стану фармакотерапії герпесвірусних хвороб; вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин
Дослідницький	Вибір форми лікарського засобу; обґрунтування складу та технології; біофармацевтичні та реологічні дослідження; мікробіологічна оцінка; визначення показників якості препарату; вибір пакування
Стандартизаційно-фармакологічний	Розроблення критеріїв оцінки якості, методики стандартизації розробленого препарату; оцінювання стабільності та терміну придатності; розроблення проектів нормативної документації (методик контролю якості, регламентів); аналіз та узагальнення результатів фармакологічних досліджень

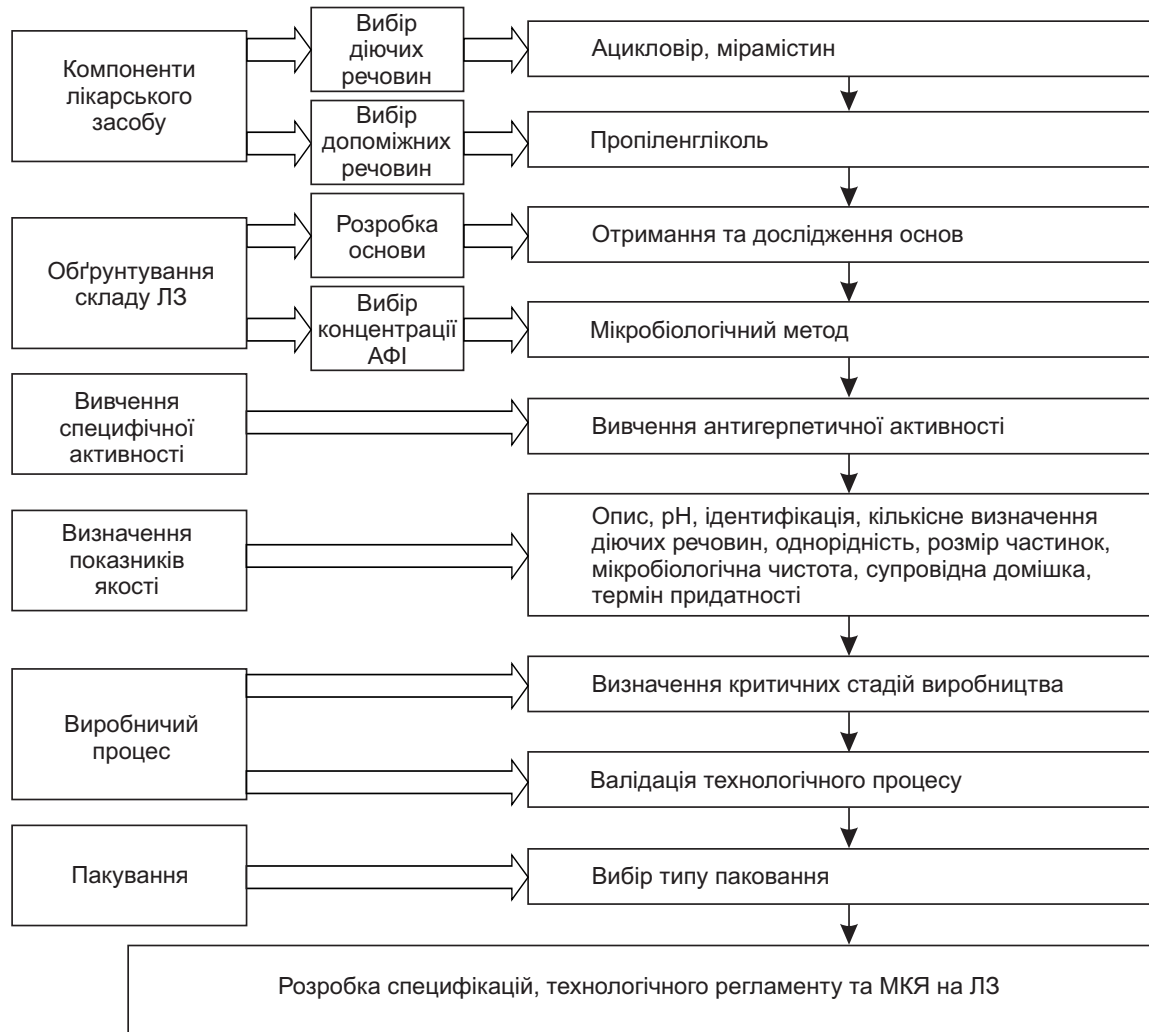


Рис. Блок-схема фармацевтичної розробки м'якої лікарської форми з ацикловіром та мірамістином

- проведення аналізу асортименту лікарських засобів для лікування герпесвірусних захворювань на фармацевтичному ринку України;
- вибір діючих речовин та обґрунтування їх терапевтичної дози;
- обґрунтування типу мажевої основи та допоміжних речовин на підставі проведення фізико-хімічних, біофармацевтичних та технологічних досліджень;
- проведення фармакологічних досліджень препарату;
- розробка раціональної технології виробництва м'якої лікарської форми у промислових умовах;
- розробка методик аналізу та визначення основних показників якості препарату;
- валідація технологічного процесу та методик стандартизації;
- апробація технології виробництва у промислових умовах;
- дослідження стабільності препарату в процесі зберігання з метою визначення термінів придатності.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Обґрунтовано методологію створення мазі з ацикловіром та мірамістином для лікування захворювань, викликаних вірусом герпесу.
2. Запропоновано план експериментальних досліджень щодо створення лікарського препарату у формі мазі, яка має стати препаратом вибору в лікуванні герпесвірусних хвороб.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні технології м'якої лікарської форми противірусної дії з ацикловіром та мірамістином.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Борак В. П., Романюк Л. Б., Кравець Н. Я. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2 (11). С. 53–58.
2. Маркелова Е. В., Сайбель А. В., Красницкая А. С. Современные представления о процессах латенции и реактивации герпесвирусов I типа. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 12, ч. 1. С. 418–425.
3. Кускова Т. К., Белова Е. Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. *Лечащий врач*. 2004. № 5. С. 611.
4. 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. URL: <https://bit.ly/3rDsK3k>.
5. Завіднюк Н. Г. Сучасний погляд на комбіноване лікування деяких герпетичних інфекцій. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5632>.
6. Лікування герпесвірусних інфекцій в сучасних умовах / О. Г. Андреева та ін. *Профілактична медицина*. 2011. № 3. С. 68–72.
7. Веретенникова М. А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 8, ч. 7. С. 1630–1634.
8. Бабій О. В., Ващенко К. Ф. Розробка нового лікарського засобу у формі гелю для місцевого лікування герпетичної інфекції. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, вип. 2 (79), дод. С. 281–286.
9. Болотная Л. А., Шмелькова Е. С. Обоснование принципов современной терапии герпетической инфекции. *Здоровье женщины*. 2010. № 8. С. 172–174.
10. 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, 2018. С. 197.
11. Гриценко В. І., Кієнко Л. С., Бобрицька Л. О. До питання створення м'яких лікарських засобів проти-вірусної 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, 2018. С. 77.
12. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 2. С. 65–68.
13. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine / L. Kienko et al. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol. 3 (27). P. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001285>.

REFERENCES

1. Borak, V. P., Romaniuk, L. B., Borak, V. T., Kravets, N. Ya. (2016). *Aktualnaia infektologiya*, 2, 53-58.
2. Markelova, Ye. V., Saibel, A. V., Krasnitskaia, A. S. (2012). *Fundamentalnye issledovaniia*, 12 (1), 418-425.
3. Kuskova, T. K., Belova, Ye. H. (2014). *Lechashchii vrach*, 5, 5-9.
4. Andrashko, Yu. V., Checherska, T. I., Koval, H. M. (2013). *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 1 (48), 129-133.
5. Zavidniuk, N. H. (2015). *Visnyk naukovykh doslidzhen*, 4, 14-20. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5632>.
6. Andreieva, O. H., Rudenko, A. O., Berestova, T. H., Rudenko, N. S. (2011). *Profilaktychna medytsyna*, 3, 68-72.
7. Veretennikova, M. A. (2014). *Fundamentalnye issledovaniia*, 8 (7), 1630-1634.
8. Babii, O. V., Vashchenko, K. F. (2014). *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 2 (79), 281-286.
9. Bolotnaia, L. A., Shmelkova, Ye. S. (2010). *Zdorovyie zhenshchiny*, 8, 172-174.
10. Hrytsenko, V. I., Kiienko, L. S., Bobrytska, L. O. (2018). Proceeding from Naukovo-tekhnichnyi prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ: *materialy VII naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu*. (p. 197). Ternopil.

11. Hrytsenko, V. I., Kienko, L. S., Bobrytska, L. O. (2018). Proceeding from Mekhanizmy rozvytku patolohichnykh protsesiv i khvorob ta yikhnia farmakolohichna korektsiia: tezy dopovidei I naukovo-praktychnoi internet-konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. (p. 77). Kharkiv.
12. Rudenko, V. V. (2012). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 65-68.
13. Kienko, L., Hrytsenko, V., Iakovlieva, L., Bobrytska L. (2020). Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, 3 (27), 70–76. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001285>.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: kienko.pharm@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Гриценко В. І. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>)

Кієнко Л. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-9762-1692>)

Бобрицька Л. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>)

Злагода В. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>)

Надійшла до редакції 15.02.2021 р.