

УДК 615.014.4 : 615.454.2 : 547.913 : 615.281.8

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.251>

В. М. Чушенко, Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, О. М. Литвінова

Національний фармацевтичний університет, Україна

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З АЦИКЛОВІРОМ І ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ТА ЧЕБРЕЦЮ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Актуальність. На сучасному етапі розвитку галузі охорони здоров'я важливою проблемою у гінекології є генітальний герпес. Головним завданням у лікуванні герпетичної інфекції є селективний вплив на репродукцію вірусу простого герпесу на різних етапах і підвищення резистентності як на клітинному рівні, так і на рівні всього організму. Найбільш перспективною лікарською формою при лікуванні герпетичної інфекції у гінекології є вагінальні супозиторії (песарії). До складу песаріїв можна ввести декілька активних фармацевтичних інгредієнтів на основі синтетичної та природної сировини, що дозволяє створювати нові комбіновані препарати, що значно розширює діапазон схем лікування генітального герпесу. Тому створення нового лікарського засобу на основі синтетичної і природної сировини у вигляді песаріїв для лікування генітального герпесу є актуальним.

Метою даної роботи є вивчення стабільності та встановлення терміну придатності на зразках комбінованих вагінальних супозиторіїв (песаріїв) з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю в процесі зберігання.

Матеріали та методи. Для визначення ацикловіру використовували робочі стандартні зразки ацикловіру (виробник фірма «Guimica Sintetica, S.A.», Іспанія, постачальник ПрАТ «Лекхім»), які відповідали показникам якості ДФУ 2.0, с. 290. Для аналізу використовували мірний посуд класу А, реактиви відповідно до ДФУ 2.0, аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, спектрофотометр «SPECORD 200-222U2B». Зразки песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями експериментально виготовляли на промисловій ділянці ПрАТ «Лекхім-Харків».

Результати та їх обговорення. Отримані експериментальні дані свідчать, що комбіновані вагінальні супозиторії з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю при зберіганні у ПВХ-плівці в сухому місці при температурі 8-15 °С витримують термін зберігання впродовж 2 років.

Висновки. Проведено вивчення стабільності комбінованих вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю. Встановлені умови і термін придатності комбінованих вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю, який складає 2 роки.

Ключові слова: ацикловір; ефірна олія чайного дерева; ефірна олія чебрецю; генітальний герпес; вірус простого герпесу; вагінальні супозиторії; стабільність

V. Chushenko, T. Yarnykh, Yu. Levachkova, O. Litvinova

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Study of the stability of combined vaginal suppositories containing acyclovir, Tea tree and Thyme essential oils during storage

Topicality. At the present stage of the health care industry development, genital herpes remains an important problem in gynecology. The main thing in the herpes infection treatment is the selective effect on the reproduction of the herpes simplex virus at different stages and the increase of resistance both at the cellular level and at the level of the whole organism. The most promising dosage form for the treatment of herpetic infection in gynecology remains vaginal suppositories (pessaries). The pessaries can introduce several active pharmaceutical ingredients based on synthetic and natural raw materials, which will create completely new, combined medicines and significantly expand the range of treatment regimens for genital herpes. Therefore, the creation of a new drug based on synthetic and natural raw materials in the form of vaginal suppositories for the treatment of genital herpes is relevant.

Aim. To study the stability and establish expiration dates on samples of combined vaginal suppositories (pessaries) containing acyclovir, tea tree and thyme essential oils during storage.

Materials and methods. To determine acyclovir, working standard samples of acyclovir were used (manufacturer Guimica Sintetica, S.A., Spain; supplier of PJSC "Lekhim-Kharkov"), which met the quality indicators of SPU 2.0, p. 290. For the analysis, class A measuring vessels, reagents, respectively SPU 2.0, analytical balance AB 204 S/A METTLER TOLEDO, spectrophotometer SPECORD 200-222U2B were used. Samples of pessaries with acyclovir and essential oils were experimentally prepared at the industrial site of PJSC "Lekhim-Kharkov".

Results and discussion. The obtained experimental data during the storage indicated the combined vaginal suppositories containing acyclovir, tea tree and thyme essential oils stored in a PVC film in a dry place at a temperature of 8-15 °C and can withstand a shelf life of 2 years.

Conclusions. The stability of combined vaginal suppositories containing acyclovir, tea tree and thyme essential oils has been studied. It was established the 2 year shelf life and the conditions of combined vaginal suppositories containing acyclovir, tea tree essential oils and thyme.

Key words: acyclovir; Tea tree and Thyme essential oils; vaginal suppositories; genital herpes; virus of simple herpes; stability

В. Н. Чушенко, Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, А. Н. Литвинова

Национальный фармацевтический университет, Украина

Изучение стабильности комбинированных вагинальных суппозиториях

с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и чабреца в процессе хранения

Актуальность. На современном этапе развития отрасли охраны здоровья важной проблемой в гинекологии остается генитальный герпес. Главное в лечении герпетической инфекции – это селективное влияние на репродукцию вируса простого герпеса на разных этапах и повышение резистентности как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма. Наиболее перспективной лекарственной формой при лечении герпетической инфекции в гинекологии остаются вагинальные суппозитории (пессарии). В состав pessaries можно ввести несколько активных фармацевтических ингредиентов на основе синтетического и природного сырья, что позволит создать новые комбинированные препараты и значительно расширить диапазон схем лечения генитального герпеса. Поэтому создание нового лекарственного средства на основе синтетического и природного сырья в виде вагинальных суппозиториях для лечения генитального герпеса является актуальным.

Целью данной работы является изучение стабильности и установление сроков годности на образцах комбинированных вагинальных суппозиториях (пессариев) с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и чабреца в процессе хранения.

Материалы и методы. Для определения ацикловира использовали рабочие стандартные образцы ацикловира (производитель фирма «Guimica Sintetica, S.A.», Испания; поставщик ЧАО «Лекхим-Харьков»), которые отвечали показателям качества ГФУ 2.0, с. 290. Для анализа использовали мерную посуду класса А, реактивы соответственно ГФУ 2.0, аналитические весы AB 204 S/A METTLER TOLEDO, спектрофотометр «SPECORD 200-222U2B». Образцы pessaries с ацикловиром и эфирными маслами экспериментально готовили на промышленном участке ЧАО «Лекхим-Харьков».

Результаты и их обсуждение. Полученные экспериментальные данные в процессе хранения свидетельствуют, что комбинированные вагинальные суппозитории с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и чабреца при хранении в ПВХ-пленке в сухом месте при температуре 8-15 °C выдерживают срок хранения 2 года.

Выводы. Проведено изучение стабильности вагинальных суппозиториях с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и чабреца. Установлены условия и срок хранения комбинированных вагинальных суппозиториях с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и чабреца 2 года.

Ключевые слова: ацикловир; эфирное масло чайного дерева; эфирное масло чабреца; вагинальные суппозитории; генитальный герпес; вирус простого герпеса; стабильность

ВСТУП

Актуальною проблемою в гінекології на теперішній час є лікування вірусних інфекцій. Однією з найбільш небезпечних і досить поширених патологій у гінекології є генітальний герпес (ГГ) [1].

Існує багато методів його лікування, а саме проти-вірусна терапія, імунотерапія, а також їх комбінація залежно від фази і перебігу захворювання. Однак жоден із них не забезпечує елімінацію вірусу простого герпесу (ВПГ) із організму людини, оскільки клітини нервової системи залишаються резервуаром для ВПГ, що призводить до рецидиву хвороби [2]. Головним завданням у лікуванні герпетичної інфекції є селективний вплив на репродукцію ВПГ на різних етапах і підвищення резистентності як на клітинному рівні, так і на рівні всього організму [3].

Сучасний асортимент протівірусних лікарських препаратів синтетичного походження для системного лікування ГГ, зокрема у формі таблеток, є досить широким. Практично всі вони створені на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) синтетичної природи, які мають певні недоліки: досить високий ризик виникнення побічних ефектів, алергічних реакцій, порушення нормального біоценозу тощо [4]. Асортимент лікарських препаратів рослинного походження для лікування герпесвірусної інфекції у гінекології обмежений [5]. На сучасному фармацевтичному ринку України засоби комбінованого

складу для місцевої терапії ГГ практично не представлені, що зумовлює необхідність їх розробки.

Відомо, що поєднання декількох АФІ в одній лікарській формі дозволяє на основі наявного асортименту фармакологічних засобів створювати практично нові, більш ефективні та нешкідливі препарати.

Перспективними для створення комбінованих протівірусних ліків є синтетичні субстанції, зокрема «золотий стандарт» лікування герпетичної інфекції ацикловір, а також лікарські рослини, до складу яких входять ефірні олії, що володіють протівірусними властивостями. Лікарські препарати на основі синтетичної та природної сировини у вигляді вагінальних супозиторіїв (песаріїв) дозволять значно розширити діапазон схем терапії генітального герпесу.

Місцеве призначення протівірусних засобів при лікуванні герпесвірусних інфекцій є необхідним для зменшення клінічних проявів у місці ураження та прискорення епітелізації. Найбільш раціональною лікарською формою для місцевого лікування ГГ є вагінальні супозиторії (песарії).

Тому на кафедрі технології ліків НФаУ розроблені вагінальні супозиторії (песарії) на основі синтетичної (ацикловір) і природної сировини (ефірної олії чайного дерева та чабрецю) для лікування герпесвірусної інфекції у гінекології [6].

Метою даної роботи є вивчення стабільності на зразках комбінованих вагінальних супозиторіїв

Таблиця

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ПЕСАРІВ З АЦИКЛОВІРОМ ТА ЕФІРНІМИ ОЛІЯМИ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ ПРИ $t = 8-15^{\circ}\text{C}$ ВПРОДОВЖ 2 р. 3 міс.

Серія, №	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація		рН	Однорідність	Вміст ацикловіру в 1 песарії, г	Вміст олії чайного дерева в 1 песарії, г	Вміст олії чебрецю в 1 песарії, г	Термін зберігання, міс.	Висновки								
			Ацикловір	Ефірні олії															
010915	Вимоги МКЯ	Песарії. Світло-кор. кольору зі специф. запахом	Максимум поглинання за довжини хвилі (265 ± 2) нм	ГЦХ Має бути 2 піки	4,0-6,0	Мають бути однорідними	Від 0,135 до 0,165	Не менше 0,038	Від 0,045 до 0,069		Перв. 3	Прид. Те ж саме							
													15.09.15	Відповідає	0,153	0,050	0,059	Перв. 6	Те ж саме
													14.12.15	Те ж саме	0,157	0,052	0,058	Перв. 9	Те ж саме
													16.03.16	-/-	0,152	0,059	0,060	Перв. 12	-/-
													18.06.16	-/-	0,151	0,053	0,057	Перв. 18	-/-
													13.09.16	-/-	0,149	0,049	0,058	Перв. 24	-/-
													15.03.17	-/-	0,155	0,047	0,061	Перв. 27	-/-
													12.09.17	-/-	0,148	0,048	0,060		-/-
11.12.17	-/-	0,154	0,040	0,057		-/-													
020915	Вимоги МКЯ	Песарії. Світло-кор. кольору зі специф. запахом	Максимум поглинання за довжини хвилі (265 ± 2) нм	ГЦХ Має бути 2 піки	4,0-6,0	Мають бути однорідними	Від 0,135 до 0,165	Не менше 0,038	Від 0,045 до 0,069		Перв. 3	Прид. Те ж саме							
													15.09.15	Відповідає	0,157	0,057	0,056	Перв. 6	Те ж саме
													14.12.15	Те ж саме	0,152	0,052	0,058	Перв. 9	Те ж саме
													16.03.16	-/-	0,149	0,051	0,057	Перв. 12	-/-
													18.06.16	-/-	0,151	0,053	0,060	Перв. 18	-/-
													13.09.16	-/-	0,149	0,047	0,056	Перв. 24	-/-
													15.03.17	-/-	0,156	0,042	0,062	Перв. 27	-/-
													12.09.17	-/-	0,148	0,048	0,058		-/-
11.12.17	-/-	0,154	0,040	0,056		-/-													
030915	Вимоги МКЯ	Песарії. Світло-кор. кольору зі специф. запахом	Максимум поглинання за довжини хвилі (265 ± 2) нм	ГЦХ Має бути 2 піки	4,0-6,0	Мають бути однорідними	Від 0,135 до 0,165	Не менше 0,038	Від 0,045 до 0,069		Перв. 3	Прид. Те ж саме							
													15.09.15	Відповідає	0,147	0,058	0,052	Перв. 6	Те ж саме
													14.12.15	Те ж саме	0,157	0,050	0,056	Перв. 9	Те ж саме
													16.03.16	-/-	0,150	0,059	0,054	Перв. 12	-/-
													18.06.16	-/-	0,154	0,054	0,057	Перв. 18	-/-
													13.09.16	-/-	0,149	0,049	0,053	Перв. 24	-/-
													15.03.17	-/-	0,155	0,054	0,060	Перв. 27	-/-
													12.09.17	-/-	0,157	0,042	0,058		-/-
11.12.17	-/-	0,154	0,045	0,054		-/-													

(песаріїв) з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю в процесі зберігання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення ацикловіру використовували робочі стандартні зразки ацикловіру (виробник фірма «Guimica Sintetica, S.A.», Іспанія, постачальник ПрАТ «Лекхім» аналітичний лист № 213-7/09-17/158, який відповідає вимогам МКК ЛС до РУ № UA/9693//01/01), що також відповідає показникам якості ДФУ 2.0, с. 290.

Для аналізу використовували мірний посуд класу А, реактиви відповідно до ДФУ 2.0, аналітичні ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, спектрофотометр «SPECORD 200-222U2B».

Зразки песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями експериментально виготовляли на промисловій ділянці ПрАТ «Лекхім-Харків».

Для виконання вищезазначеної мети були застосовані органолептичні та фізико-хімічні методи дослідження [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення стабільності песаріїв використовували рекомендації Настанови 4.2-3.3 : 2004 «Випробування стабільності» [9]. Зразки песаріїв зберігали в контурних чарункових упаковках із ПВХ-плівки при температурі від 8 °С до 15 °С. Перший аналіз зразків супозиторіїв проводили в період виготовлення, потім в перший рік зберігання через кожні 3 місяці і на другий рік зберігання – через кожні 6 міс.

У процесі зберігання песаріїв визначали такі показники: зовнішній вигляд, середню масу, час розпадання, однорідність, кількісний вміст ацикловіру і ефірних олій, супровідні домішки, мікробіологічну чистоту.

В першу чергу, оцінювали органолептичні показники. Ідентифікацію та кількісний вміст ацикловіру у складі вагінальних супозиторіїв проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра за довжини хвилі (265 ± 2) нм [10, 11]. Спектральний метод простий і доступний для виконання як в аптечних, так і у промислових умовах. У процесі роботи були встановлені межі кількісного визначення ацикловіру у песаріях. Одержані результати кількісного визначення ацикловіру у песаріях впродовж 2 років вкладаються в закладені межі згідно з вимогами ДФУ 2.0.

Супровідні домішки в субстанції ацикловір визначали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) відповідно до ДФУ 2.0 [7, 12]. На хроматограмі випробуваного розчину ацикловіру, крім піку ацикловіру, відповідно до вимог ДФУ 2.0 ідентифіковано пік гуаніну – не більше ніж 0,7 %. На хроматограмах досліджуваних розчинів ацикловіру зі зразків свіжовиготовлених супозиторіїв і тих, що зберігалися упродовж терміну зберігання, виявлені

додаткові піки, які вказують на супровідні домішки, наявність і процент яких не перевищує вимоги, регламентовані ДФУ 2.0 [8].

Ідентифікацію та кількісний вміст ефірних олій чайного дерева та чебрецю у песаріях проводили методом газової хроматографії (ГХ). Методика визначення розроблена О. А. Зінченко, старшим науковим співробітником лабораторії фармакопейного аналізу, ДП «Український фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків. Стабільність ефірних олій, що входять до складу препарату, відразу ж після приготування і в процесі зберігання була підтверджена експериментальними дослідженнями.

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 впродовж 27 місяців проведено дослідження мікробіологічної чистоти (МБЧ) песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями [7]. Мікробіологічна чистота песаріїв забезпечується завдяки введенню до їх складу антимікробних консервантів або завдяки консервуючим властивостям активних інгредієнтів і належним умовам виробництва. Результати проведених досліджень уможливають такий висновок: за ефективністю антимікробної консервуючої дії стосовно бактерій і грибів супозиторії відповідають вимогам ДФУ (критерій А). Тобто, наявність у песаріях ефірних олій забезпечує необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило не вводити до складу песаріїв антимікробний консервант. Таким чином, встановлено відповідність препарату вимогам ДФУ 2.0 до лікарських засобів для вагінального застосування.

На підставі проведених досліджень розроблено відповідні розділи проекту МКЯ (опис, ідентифікація, середня маса, рН, час розпадання, кількісний вміст ацикловіру і ефірних олій, супровідні домішки, МБЧ) на вагінальні супозиторії [9].

З'ясовано, що якість песаріїв залишається стабільною при зберіганні з урахуванням всіх досліджуваних факторів впродовж 27 міс. (2-х років 3 міс.) при температурах 8-15 °С (холодне або прохолодне місце), що дозволяє встановити термін придатності препарату 2 роки (таблиця).

Всі зразки супозиторіїв при виготовленні і в процесі зберігання відповідали вимогам проекту «Методики контролю якості» (МКЯ) на вагінальні супозиторії.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень визначено основні показники якості комбінованих вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю.
2. Проведені дослідження вкладаються у відповідні розділи: опис, ідентифікація, середня маса, рН, час розпадання, кількісний вміст ацикловіру і ефірних олій, супровідні домішки, МБЧ, які внесені до проекту МКЯ на комбіновані вагінальні супо-

- зиторії з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю.
- На основі проведених експериментальних досліджень встановлені умови та термін придатності комбінованих вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю.
 - Термін придатності комбінованих вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю складає 2 роки (27 місяців) при зберіганні у ПВХ-плівці в сухому місці при температурі 8-15 °С.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Генітальний герпес : особливості перебігу та лікування в сучасних умовах / Л. С. Осипова, І. Я. Кононенко, С. Я. Сольський та ін. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2012. – № 3 (46). – С. 137–143.
- Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисева, Дж. Доорбар, И. Б. Манухин // Вопросы гинекол., акушерства и перинатол. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 69–79.
- Гизингер, О. А. Комплексная терапия вирусных инфекций, передаваемых половым путем / О. А. Гизингер, О. Ф. Зиганшин, В. Е. Балан // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 26–30.
- Базовое лечение генитальной герпесвирусной инфекции / И. А. Бабюк, П. Д. Цветкова, И. Б. Рымарь, Л. А. Борлова // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2013. – № 3. – С. 130–136.
- Ершов, Ф. И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : рук-во для врачей / Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов. – М., 2007. – 363 с.
- Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції / Левачкова Ю. В., Литвінова О. М., Черних В. В., Зайченко Г. В., Сініцина О. С., Чушенко В. М. Пат. 115476 України на винахід: МПК А 61 К 31/522. № а 2015 11571 ; заявл. 23.11.15 ; опубл. 10.11.17, Бюл. № 21.
- Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Настанова 42-3.3:2004. «Випробування стабільності». – К., 2004. – 9 с.
- Spectrophotometric determination of acyclovir in the suppository / Yu. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, O. M. Litvinova, V. M. Chushenko // Der Pharma Chemica. – 2016. – № 8 (2). – P. 356–360.
- Development and validation of an RP-HPLC method to quantitate acyclovir in cross-linked chitosan microspheres produced by spray drying / H. K. Stulzer, M. P. Tagliari, F. S. Murakami et al. // J. Chromatogr. Sci. – 2008. – Vol. 46 (6). – P. 496–500. <https://doi.org/10.1093/chromsci/46.6.496>
- Tzanavaras, P. D. High-throughput HPLC assay of acyclovir and its major impurity guanine using a monolithic column and a flow gradient approach / P. D. Tzanavaras, D. G. Themelis // J. of Pharm. and Biomed. Analysis. – 2007. – Vol. 43 (4). – P. 1526–1530. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.11.002>

REFERENCES

- Osyppova, L. S., Kononenko, I. Ya., Solskiyi, S. Ya., Yurchuk, Zh. N., Asatova, A. A. (2012). *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3 (46), 137–143.
- Mynbaev, O. A., Eliseeva, M. Iu., Doorbar, Dzh., Manukhin, I. B. (2009). *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 8 (3), 69–79.
- Gizinger, O. A., Ziganshin, O. R., Balan, V. E. (2017). *Medicinskij alfavit*, 1 (3), 26–30.
- Babiuk, I., Tsvetkova, P., Rymary, I., Borlova, L. (2013). *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3 (50), 130–136.
- Ershov, F. I., Romantsov, M. G. (2007). *Lekarstvennye sredstva, primeniamye pri virusnykh zabolevaniyakh: rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow, 363.
- Levachkova, Yu. V., Litvinova, O. M., Chernykh, V. V., Zaichenko, H. V., Sinitsyna, O. S., Chushenko, V. M. (2015). *Pat. 115476 Ukrainy na vynakhid: MPKA 61 K 31/522. № a 2015 11571. Farmatsevtichna kompozycja u formi supozytoryiv (pesariiv) dlia likuvannia ta profilaktyky henitalnoi formy herpesvirusnoi infektsii*.
- Derzhavna Farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3)*. (2014). Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovej farmakopejnij centr yakosti likars'kih zasobiv". (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovej farmakopejnij centr yakosti likars'kih zasobiv", 2, 724.
- Derzhavna Farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3)*. (2015). Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovej farmakopejnij centr yakosti likars'kih zasobiv". (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovej farmakopejnij centr yakosti likars'kih zasobiv", 1, 1128.
- Nastanova 42-3.3:2004*. (2004). «Vyprobuvannia stabilnosti». Kyiv, 9.
- Levachkova, Yu. V., Yarnykh, T. G., Litvinova, O. M., Chushenko, V. M. (2016). Spectrophotometric determination of acyclovir in the suppository. *Der Pharma Chemica*, 8 (2), 356–360.
- Stulzer, H. K., Tagliari, M. P., Murakami, F. S., Silva, M. A. S., & Laranjeira, M. C. M. (2008). Development and Validation of an RP-HPLC Method to Quantitate Acyclovir in Cross-Linked Chitosan Microspheres Produced by Spray Drying. *Journal of Chromatographic Science*, 46 (6), 496–500. <https://doi.org/10.1093/chromsci/46.6.496>
- Tzanavaras, P. D., & Themelis, D. G. (2007). High-throughput HPLC assay of acyclovir and its major impurity guanine using a monolithic column and a flow gradient approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43 (4), 1526–1530. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.11.002>

Відомості про авторів:

Чушенко В. М., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail chushenkovn@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Ярних Т. Г., д-р фармацевт. наук, професор, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Левачкова Ю. В., д-р фармацевт. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail lejuva15@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Літвінова О. М., здобувач кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>

Information about authors:

Chushenko V., PhD in Pharmacy, Associate professor of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy.

E-mail chushenkovn@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Yarnykh T., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Levachkova Yu., Doctor of Pharmaceutical Sciences., Associate professor of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy.

E-mail lejuva15@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Litvinova O., post-graduate student of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>

Сведения об авторах:

Чушенко В. М., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail chushenkovn@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Ярных Т. Г., д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Левачкова Ю. В., д-р фармацевт. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail lejuva15@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Литвинова О. М., соискатель кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>

Надійшла до редакції 06.12.2019 р.