

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

<sup>1</sup>Вінницький медичний коледж імені академіка Д. К. Заболотного,  
м. Вінниця,

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

**Вступ.** Герпесвірусні інфекції (ГІ) належать до найбільш поширених захворювань вірусного характеру. Для лікування ГІ найбільш часто використовують лікарські засоби модифікованих нуклеозидів. До яких, за даними літератури, відмічається ріст резистентності штамів вірусу простого герпесу, а також високі показники рецидивування. Тому застосування протівірусних та імуномодуючих засобів, які відновлюють специфічні і неспецифічні реакції імунітету, є перспективним напрямком протигерпетичної терапії.

**Мета.** Розробка раціональної технології гелю з аміксином і ментолом для зовнішнього лікування ГІ.

**Результати.** У статті наведено результати фізико-хімічних досліджень гелю з аміксином та ментолом. На основі яких обґрунтовано технологічні параметри виготовлення гелю для зовнішнього лікування ГІ (умови приготування, послідовність введення активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин в гелеву основу, температурний режим тощо). За отриманими результатами було розроблено технологічну схему виробництва гелю з аміксином та ментолом в промислових умовах.

**Ключові слова:** гель, розробка, технологія, лікування, герпетична інфекція.

**Вступ.** Вірус простого герпесу (ВПГ) є найбільш поширеним патогенним збудником в людській популяції по всьому світу [4]. За літературними даними для лікування герпетичної інфекції (ГІ) найбільш часто використовують лікарські засоби (ЛЗ) модифікованих нуклеозидів, дія яких спрямована на пригнічення активності вірусної ДНК-полімерази, але клінічна ефективність багатьох з них недостатня [3]. Останнім часом до деяких препаратів, похідних ациклічних нуклеозидів, відмічається ріст резистентності штамів ВПГ, а також високі показники рецидивування, тому застосування протівірусних та імуномодуючих засобів, які відновлюють специфічні і неспецифічні реакції імунітету, є перспективним напрямком протигерпетичної терапії [3].

Аміксин (тилорон) є синтетичним низькомолекулярним індуктором інтерферону ароматичного ряду, похідним флуорену, який ефективний проти широкого кола вірусних інфекцій, в тому числі ВПГ [1]. Механізм його протівірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів. Враховуючи протівірусну активність та імуномодуючу дію аміксину, а також літературні дані щодо легкої місцевої знеболюючої та протисвербіжної дії ментолу, доцільним є створення нового м'якого ЛЗ у вигляді гелю із вказаними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ).

Терапевтична активність м'яких ЛЗ залежить не тільки від АФІ, фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин, сумісності компонентів,

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

біологічних факторів, а і від технології їх виробництва. Тому метою дослідження є розробка раціональної технології гелю з аміксином і ментолом для зовнішнього лікування ГІ.

**Матеріали та методи.** Для проведення досліджень щодо обґрунтування та опрацювання технології було обрано експериментальний зразок гелю, до складу якого входять АФІ (аміксин та ментол) та допоміжні речовини: гелеутворювач – гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) марки HXF Pharm (США), неводний розчинник та зволожувач (пропіленгліколь), солюбілізатор (Твін-80), антимікробні консерванти (ніпагін та ніпазол) і вода очищена. Для встановлення оптимальних температурних режимів введення АФІ і допоміжних речовин в гелеву основу були проведені термогравіметричні дослідження на дериватографі „Derivatograph-1000” (Угорщина). Під час вивчення розчинності компонентів гелю та контролю якості розробленого зразку використовували методики, наведені в Державній Фармакопеї України [2]. Термостабільність та колоїдність гелю визначали за методиками, регламентованими ГОСТом 29188.3-91.

**Результати та їх обговорення.** Для обґрунтування раціонального способу введення діючих речовин в гелеву основу було вивчено розчинність їх в різних розчинниках (табл.).

Таблиця

Розчинність аміксиону і ментолу у різних розчинниках

Розчинник	Аміксин	Ментол
Пропіленгліколь	Легкорозчинний	Практично нерозчинний
Гліцерин	Розчинний	Практично нерозчинний
Поліетиленоксид-400	Малорозчинний	Практично нерозчинний
Олія вазелінова	Практично нерозчинний	Легкорозчинний
Олія оливкова	Практично нерозчинний	Легкорозчинний
Вода очищена	Легкорозчинний	Дуже малорозчинний
Спирт етиловий 96%	Розчинний	Дуже легкорозчинний

Результати дослідження показали, що аміксин можливо ввести до складу основи м'якого ЛЗ у вигляді водного розчину, а ментол – спиртового. Однак, під час введення спиртового розчину ментолу в гелеву основу під впливом процесів коагуляції відбувалося руйнування її структури. Тому додатково були проведені дослідження розчинності цього компоненту у гідрофільних розчинниках із додаванням полісорбату 80 (твіну 80), який введено як солюбілізатор, при цьому встановлено, що ментол розчинний в розчині пропіленгліколю в присутності полісорбату 80 у співвідношенні 1:1. На підставі проведених фізико-хімічних досліджень (вивчення розчинності і показників термогравіметричного аналізу) використаних інгредієнтів нами розроблена технологічна схема виробництва гелю, яка включає 9 стадій (рис.) [5].

**Стадія 1. Відважування компонентів гелю.** АФІ і допоміжні речовини для приготування гелю підлягають вхідному контролю. Після чого їх доставляють на ділянку за допомогою транспортних візків. На терезах у збірники послідовно відважують всі компоненти та передають на стадії 2-3.

*Стадія 2. Приготування розчину ніпазолу, ніпагіну та аміксину.* З мірника у реактор, обладнаний рамною мішалкою з режимом 48 об/хв та пароводяною оболонкою відміряють необхідну кількість води очищеної. На вагах у збірнику відважують необхідну кількість ніпазолу та вручну завантажують у реактор. Ніпазол розчиняють при температурі  $80 \pm 2$  °C при перемішуванні протягом  $15 \pm 2$  хв до повного розчинення та утворення прозорого розчину. Після розчинення реактор охолоджують до  $65 \pm 2$  °C та завантажують відважену кількість ніпагіну, перемішують до повного його розчинення протягом  $20 \pm 2$  хв, охолоджують до  $20-25$  °C і перевіряють на прозорість (не повинні спостерігатися нерозчинні часточки речовини). Додають відважений аміксин, який розчиняють при перемішуванні протягом  $15 \pm 2$  хв. Розчин перевіряють візуально. Розчин має бути прозорим, без нерозчинних часточок.

*Стадія 3. Приготування розчину ментолу.* На вагах у збірники відважують необхідну кількість пропіленгліколю, полісорбату 80 та ментолу. В реактор з пропелерною мішалкою при температурі  $30 \pm 2$  °C завантажують пропіленгліколь та полісорбат 80, перемішують до утворення однорідної маси протягом  $10 \pm 2$  хв та розчиняють у ній відважений ментол при постійному перемішуванні до повного його розчинення. Розчинність перевіряють візуально. Розчин повинен бути прозорим і не повинен містити нерозчинних часточок.

*Стадія 4. Приготування гелевої основи.* У реактор за допомогою вакууму завантажують необхідну кількість відваженого пропіленгліколю та ГПЦ. Перемішують масу в реакторі за допомогою рамної мішалки до повного змочування поверхні ГПЦ протягом  $5 \pm 2$  хв. Проводять візуальний контроль повноти змочування гелеутворювача. Розчин зі стадії 2 за допомогою стислого повітря передають на стадію 4. Перемішують масу в реакторі за допомогою рамної мішалки до отримання однорідної дисперсії полімеру протягом  $10 \pm 2$  хв та залишають на 15 годин для набухання. Після цього отриману масу перемішують протягом 30 хв. під вакуумом до утворення прозорої забарвленої в насичений червоний колір гелевої основи. Гель контролюють на однорідність.

*Стадія 5. Отримання гелю.* До реактора, що містить заздалегідь приготовлену гелеву основу, зі стадії 3 додають розчин ментолу при постійному перемішуванні під вакуумом.

*Стадія 6. Гомогенізація гелю.* Гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою в режимі 40 об/хв. протягом 40 хв. при температурі  $20-25$  °C з одночасним вакуумуванням, з метою уникнення бульбашок повітря у в'язкій гелеподібній масі. Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних зон реактора і проводять аналіз проміжного продукту. Проміжний продукт стадії гелю з аміксином та ментолом – однорідна прозора маса червоного кольору з характерним запахом ментолу. Після отримання позитивних результатів контролю гелю передають на стадію фасування 7.

*Стадія 7. Фасування гелю в туби.* Отриманий гелю перекачують у бункер тубонаповнювального автомата та фасують в алюмінієві туби з бушонами. При цьому контролюють точність дозування, продуктивність автомата та маркування туб.

*Стадія 8. Пакування туб в пачки.* Туби з інструкцією до застосування упаковують у пачки. Здійснюють контроль комплектності упаковки.

*Стадія 9. Пакування пачок в коробки.* Вручну проводять упаковку пачок у коробки.

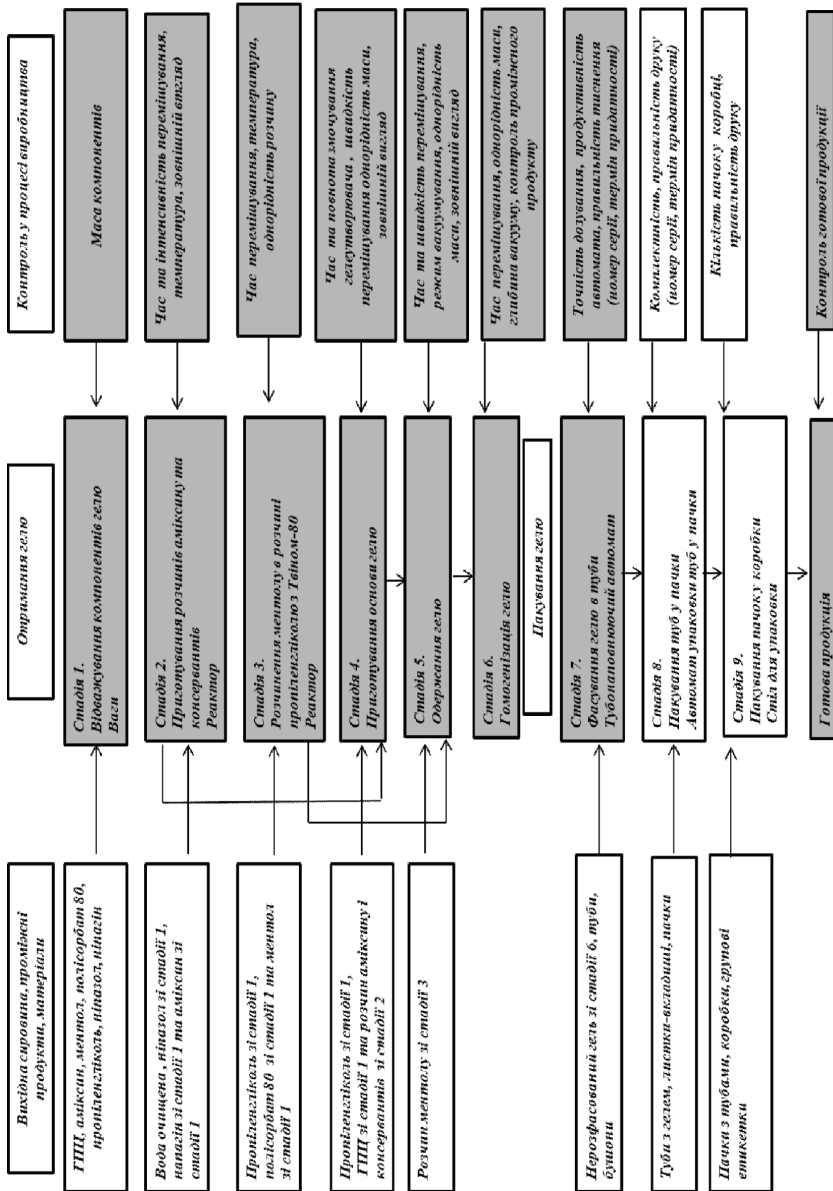


Рис. Блок-схема технології гелю з аміксіном та ментолом

**Висновки.** Обґрунтовано технологічні параметри виготовлення гелю для зовнішнього лікування ГІ (умови приготування, послідовність введення АФІ та допоміжних речовин в гелеву основу, температурний режим тощо). Отримані результати дозволяють оптимізувати створення науково - обґрунтованої технологічної схеми виробництва гелю з аміксином та ментолом в промислових умовах.

### **Література**

1. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. - Режим доступу: [www.drlez.kiev.ua](http://www.drlez.kiev.ua).
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 4. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2011. – 540 с.
3. Коровина А. Н. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: 30 лет после ацикловира / А. Н. Коровина, М. К. Куханова, С. Н. Кочетков // *Biotechnologia Acta.* – 2013. - V. 6, No 4. – P:8-85.
4. Маркелова Е. В. Современные представления о процессах латенции и реактивации герпесвирусов I типа / Е. В. Маркелова, А. В. Сайбель, А. С. Красницкая // *Фундаментальные исследования.* – 2012. - №12. - С. 418-424.
5. Настанова МОЗУ 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. — К.: МОЗ України, 2003. — 42 с.

**Е. В.Бабий, К. Ф.Ващенко**

## **Разработка технологии геля для внешнего лечения герпетической инфекции**

**Винницький медичинський колледж**

**імени академіка Д. К. Заболотного, г. Винниця,**

**Львівський національний медичинський університет**

**імени Данила Галицького, г. Львів**

**Вступлення.** Герпесвірусні інфекції (ГІ) відносяться до найбільш розповсюдженим захворюванням вірусного характеру. Для лікування ГІ найбільш часто використовують лікарські засоби модифіковані нуклеозиди. Которим, по літературним даним, відзначається зростання резистентності штамів вірусу простого герпеса, а також високі показники рецидивування. Тому застосування протівірусних і імуномодулюючих засобів, відновлюючих специфічні і неспецифічні реакції імунітету, є перспективним напрямком протівірусної терапії.

**Цель.** Розробка раціональної технології гелю з аміксином і ментолом для зовнішнього лікування ГІ.

**Результаты.** В статті приведено результати фізико-хімічних досліджень гелю з аміксином і ментолом. На основі яких обґрунтовано технологічні параметри виготовлення гелю для зовнішнього лікування ГІ (умови приготування, послідовність введення активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин в гелеву основу, температурний режим). По отриманим результатам було розроблено технологічну схему виробництва гелю з аміксином і ментолом в промислових умовах.

**Ключевые слова:** гель, розробка, технологія, лікування, герпетическа інфекція.

## Development of gel technology for external treatment of herpes infection

D. K. ZabolotnyiVinnytsia Medical College,  
Danylo HalytskyiLviv National Medical University

**Introduction.** Herpesvirus infection (HVI) are among the most common diseases of viral nature. Modified nucleosides are most frequently used for treatment of HVI. However, according to the literature data there is growing resistance of herpes simplex virus strains to modified nucleosides, as well as high rates of disease recurrence. Therefore, the use of antiviral and immunomodulating agents, which can restore specific and nonspecific immune responses, is a promising direction of antiherpetic therapy.

**The aim** of the research was to develop a rational technology of gel with menthol and amixin for external treatment of herpes virus infection.

**Results.** The paper offers the results of the physico-chemical studies of the gel with amixin and menthol. They served the basis for justification of technological manufacturing parameters for the gel for the external treatment of HVI (preparation conditions, the sequence of introduction of active pharmaceutical ingredients and excipients in the gel base, temperature control, etc.). According to the results there was developed a technological scheme of production of the gel with amixin and menthol in industrial environment.

**Key words:** gel with amixin and mentol, external treatment of herpes virus infection.

### **Відомості про авторів:**

**Бабій Олена Валеріївна** – викладач фармацевтичної хімії Вінницького медичного коледжу імені академіка Д. К. Заболотного, здобувач кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Вінниця.

**Ващенко Катерина Фролівна** – к.фарм. н., доцент, викладач кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів.

УДК 615. 32 : 581. 134

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

*Є.І.Бусага, Л.І.Вишнеvsька, І.В.Герасимова, С.В.Олійник*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ РОСЛИННИХ ОЛІЙ ТА АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЇХ ОСНОВІ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Вступ.** Відомо, що нагальною проблемою фармацевтичної галузі є розширення асортименту вітчизняних препаратів природного походження. Необхідно зауважити, що лікарські препарати на основі рослинної сировини відповідають вимогам фармацевтичної практики та є безпечними і ефективними. Зокрема, застосування рослинних олій в виробництві та розробці нових лікарських засобів становить інтерес для сучасної фармацевтичної галузі.

**Мета.** Вивчення фармацевтичного ринку України щодо номенклатури лікарських препаратів на основі рослинних олій та технологій одержання олій.