

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО ЛАБИАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИЕЙ

### М.Н. Анурова

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

### А.С. Коваленко

студентка, Од ИФиТМ, Мультидисциплинарный центр клинических и медицинских исследований международной школы «Медицина будущего», Научно-технологический парк биомедицины,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
E-mail: templetters@yandex.ru

### Е.О. Бахрушина

ассистент, кафедра фармацевтической технологии,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

### И.И. Краснюк

д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Приведены результаты исследования по выбору состава комбинированной иммунобиологической лекарственной формы противовирусного действия. Изучены биофармацевтические и технологические свойства экспериментальных образцов лабиального геля. Выбран наиболее перспективный для дальнейшего изучения состав лекарственной формы.

**Ключевые слова:** лабиальный гель, комбинированный противовирусный препарат, иммунобиологическая субстанция, вирус герпеса.

Одним из самых распространенных вирусных заболеваний является герпесвирусная инфекция. Она может быть вызвана вирусами простого герпеса подтипов 1 и 2. По данным ВОЗ, подтипом 1 инфицированы порядка 3,7 млрд человек, что составляет 67% населения, а подтипом 2 – примерно 417 млн человек (11% населения), причем инфицирование обеими формами вируса – пожизненное, и возбудитель не поддается эрадикации [1]. Оба подтипа вируса, согласно данным современной медицины, могут вызывать как лабиальные, так и генитальные формы заболевания. Болезненные пузырьки и язвы, являющиеся визуальным проявлением заболевания, требуют местной терапии препаратами, обладающими противовирусным, противовоспалительным, ранозаживляющим и анальгезирующим эффектом [2]. Ассортимент таких средств на современном фармацевтическом рынке крайне узок и представлен в основном синтетическими лекарственными препаратами, которые, помимо антивирусного воздействия, оказывают также токсический эффект на здоровые клетки и ткани организма (см. табл. 1).

Цель работы – создание комбинации лекарственных веществ, представляющих собой водорастворимые вещества, обладающие противови-

русным, ранозаживляющим и обезболивающим действием, имеющей в своем составе иммунобиологическую субстанцию.

Разработка лекарственного препарата для местного лечения герпетической инфекции в форме геля обусловлена его преимуществами: отсутствием липкости, следов после нанесения, удобством применения, охлаждающим эффектом. Кроме того, данная лекарственная форма способствует отхождению экссудата и сорбции вирусных частиц [4].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На этапе предварительных исследований проводили скрининг гелеобразователя для получения лекарственной формы. На основе изучения совместимости иммунобиологической субстанции и ряда наиболее широко используемых гелеобразователей (Carbopol® 974P, Lubrizol; гидроксиметилпропилцеллюлоза Benecel® K 100 M, Ashland; альгинат натрия Protanal® CR 8133, FMC Bio-Polymer; гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ) Natrosol® 250G, Ashland), а также изучения агрегативной стабильности образцов, наиболее перспективной посчитали ГЭЦ. В состав изучаемых в работе экспериментальных образцов лабиального геля входили следующие компоненты: ГЭЦ в качестве ге-

леобразователя, полиэтиленгликоли ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000 (Sigma-Aldrich) в качестве пластификаторов, эмолиент изопропилмеристат (Kollicream® IPM, BASF) и консервант нипагин (Kunshan Shenglong LTD) (табл. 2).

Концентрация ПЭГ варьировалась в диапазоне 4–6% для оценки наличия и степени влияния пластификаторов на агрегативную стабильность и биофармацевтические характеристики лекарственной формы.

**Таблица 1. Противогерпетические лекарственные препараты, относящиеся к мягким лекарственным формам, зарегистрированные в Российской Федерации (по данным Государственного реестра лекарственных средств [3])**

Название	Производитель	Лекарственная форма	Действующее вещество
Ацикловир Сандоз	Sandoz d.d.	Крем	Ацикловир
Бонафтон	Муромский приборостроительный завод	Мазь	Бромнафтохинон
Виролекс	KRKA	Крем	Ацикловир
Виру-Мерц	Merz	Гель	Тромантадин
Гевизош	Биогал СА	Мазь	Эпервудин
Герпесин	Lachema	Крем	Ацикловир
Зовиракс	Glaxo Smith Kline Helthcare	Крем, мазь	Ацикловир
Суправирин	Grunenthal	Крем	Ацикловир
Фенистил Пенцивир	Novartis Consumer Health	Крем	Пенцикловир
Цикловир	Cadila Healthcare	Крем	Ацикловир
Цитивир	Цитомед	Крем	Ацикловир

**Таблица 2. Составы основ экспериментальных образцов комбинированного лабиального геля противовирусного действия, %**

Вещество	№ состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Natrosol® 250G	3	4	5	4	4	4	4	4	4
Kollicream® IPM	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Нипагин	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ПЭГ-4000	–	–	–	4	5	6	–	–	–
ПЭГ-6000	–	–	–	–	–	–	4	5	6
Вода очищенная	94,47	93,47	92,47	89,47	88,47	87,47	89,47	88,47	87,47

Технология получения образцов комбинированных лабиальных гелей с иммунобиологической субстанцией состояла из двух основных стадий: получения основы и введения в охлажденную основу лекарственных веществ. Получение основы представляет собой процесс диспергирования гелеобразователя в воде очищенной при температуре 45 °С на магнитной мешалке ЭКРОС ES-6120 (Россия) в течение 30 мин, затем для составов № 4–9 в полученный гель вводили расплав пластификаторов. В последнюю очередь в готовую основу при перемешивании добавляли раствор консерванта.

Для всех образцов изучали высыхаемость в термостате Binder ED 115 (Германия) в кюветах с постоянной площадью 28 см<sup>2</sup> при температуре 20 ± 2 °С и относительной влажности 45% [5], показатель агрегативной стабильности по коэффициенту кинетической устойчивости (ККУ) [6], осмотическую активность (гравиметрически методом равновесного диализа через пленку марки «Целлофан Р60») [7] и адсорбционную активность (спектрофотометрически на приборе Leki Instruments SS 1207 (Финляндия) по способности навески геля сорбировать краситель метиленовый синий) [8].

Изучение реологических характеристик проводилось на ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция) системы «цилиндр в цилиндре» при температурах 20, 32 и 45 °С, в соответствии с температурами хранения, применения и изготовления геля.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены составы экспериментальных образцов комбинированного лабиального геля.

**Таблица 3. Показатель высыхаемости экспериментальных образцов лабиального геля**

Время, дни	Убыль в массе для каждого образца (№№ 1–9), %								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	7,96	7,86	7,98	8,02	8,36	8,11	8,85	8,56	8,71
10	82,44	80,01	81,19	85,67	86,14	87,01	83,24	85,66	84,19
15	90,02	90,12	89,89	94,05	95,10	95,08	96,60	95,89	95,97
30	93,14	93,05	92,01	95,64	96,07	97,04	97,17	96,85	97,13

**Таблица 4. Осмотическая и адсорбционная активность образцов (среднее значение в серии из трех экспериментов)**

№ образца	Средняя величина осмотической активности, %	Средняя адсорбционная активность, г
1	98,50±0,8	0,071±0,01
2	102,50±0,5	0,080±0,03
3	99,50±0,7	0,082±0,06
4	149,50±0,4	0,072±0,04
5	151,00±0,4	0,069±0,07
6	148,00±1,6	0,074±0,05
7	122,00±1,0	0,033±0,03
8	125,00±1,2	0,033±0,02
9	123,50±1,4	0,038±0,01

При интерпретации результатов исследования осмотической активности принималось во внимание то, что лекарственная форма предназначена для местного применения, следовательно, слишком высокие значения данного показателя могут привести к тому, что гель при нанесении на кожу будет стягивать и вызывать неприятные ощущения. К избыточному повышению осмотической активности (табл. 4) привело введение в образцы ПЭГ-4000 (осмотическая активность от 148,0 до 151,0%), в то время как составы с ПЭГ-6000 пока-

зали удовлетворительные результаты (122,0–125,0%), оптимальные для того, чтобы гель способствовал оттоку раневого экссудата, но не действовал как водоотнимающий агент.

Адсорбционная активность также имеет терапевтически обоснованный диапазон подходящих значений: для гелей на ГЭЦ он обозначается как способность 1,0 г препарата сорбировать до 0,03 г метиленовой сини [8]. При повышении этого параметра лекарственная форма может задерживать в месте воспаления продукты распада веществ, токсины и вирусные частицы. Образцы №№ 7–9, имеющие в составе ПЭГ-6000, обладали удовлетворительной адсорбционной активностью, составляющей в среднем 0,035 г, в то время как адсорбционная активность образцов, имеющих в составе ПЭГ-4000 или не имеющих пластификаторов, оказалась завышена более чем в два раза (табл. 4), что может свидетельствовать о потенциально более низкой терапевтической эффективности этих составов. Изучали пластическую вязкость образцов (отражает вязкость раствора, экстраполированную на бесконечную скорость сдвига, исходя из математической трактовки реологической модели [9]) по реологической модели Кэссона для вязко-пластичных систем с пределом текучести в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с<sup>-1</sup> и динамическую вязкость при скорости сдвига 100 с<sup>-1</sup>. При повышении температуры в среднем на 12 °С вязкость падает в 1,5–2 раза.

Это объясняется тем, что силы взаимного притяжения молекул гелеобразователя при нагревании ослабевают, плотность сетки, которую геле-

образователь формирует в растворе, снижается, и отдельные слои жидкости быстрее проскальзывают друг относительно друга.

Таблица 5. Реологические характеристики образцов

№ образца	Пластическая вязкость, Па·с			Динамическая вязкость при 100 с <sup>-1</sup> , Па·с		
	20 °С	32 °С	45 °С	20 °С	32 °С	45 °С
1	0,321	0,218	0,209	0,602	0,203	0,107
2	0,499	0,433	0,240	1,120	0,751	0,332
3	0,812	0,647	0,519	2,162	1,514	1,010
4	0,687	0,492	0,495	1,614	1,097	0,711
5	0,680	0,691	0,370	1,643	1,050	0,655
6	0,578	0,440	0,506	1,642	1,046	0,597
7	0,728	0,517	0,299	1,681	1,121	0,698
8	0,601	0,451	0,374	1,720	1,123	0,750
9	0,598	0,423	0,401	1,756	1,131	0,752

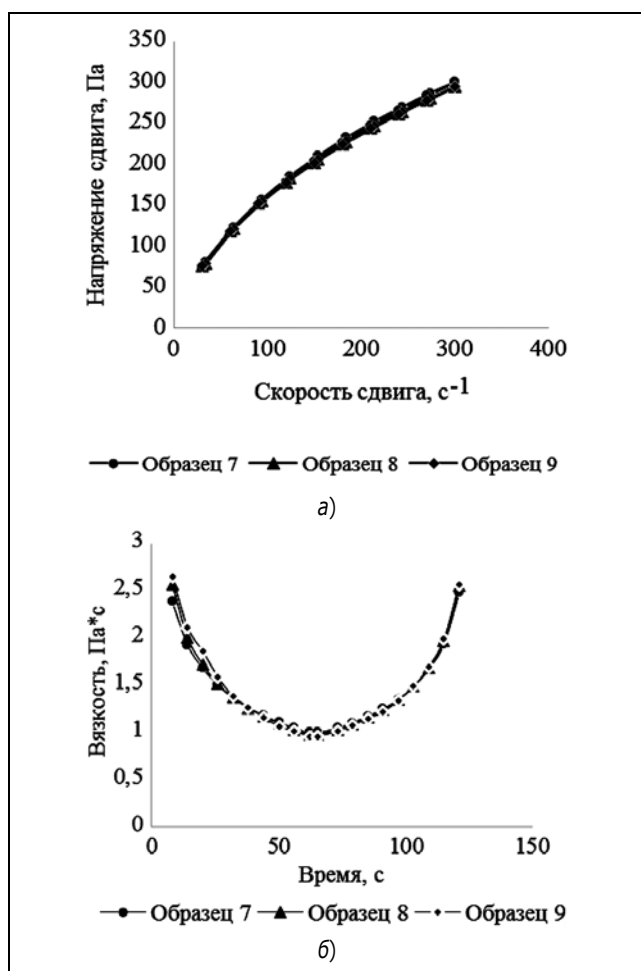


Рис. 1. Реологические кривые для образцов №№ 7–9: а – течения; б – вязкости

Для образцов с наиболее оптимальными показателями осмотической и адсорбционной активностей (№№ 7–9) построены реологические кривые течения (рис. 1,а) и вязкости (рис. 1,б). Как видно из графиков, реологические профили изучаемых образцов имеют схожий характер, демонстрируют высокую степень тиксотропности (значения динамической вязкости при одинаковых сдвиговых скоростях на нисходящей и восходящей частях цикла эквивалентны). Это позволяет предположить, что изученные составы будут удобны как в процессе производства, так и в непосредственном применении.

Высокой вязкостью при хранении (0,728 Па·с) и низкой – при приложении напряжения сдвига (0,299 Па·с) обладает состав № 7, что делает его удобным как в технологическом, так и в потребительском плане. Исходя из этого, можно выделить состав № 7 как наиболее перспективный на данном этапе исследования.

### ВЫВОДЫ

По итогам проведения исследования разработаны состав и технология перспективного комбинированного лабиального геля с иммунобиологической субстанцией, изучены показатели качества разработанной лекарственной формы. В настоящее время проводится работа по изучению стабильности данного состава методами «ускоренного старения» и в естественных условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Официальный сайт. URL: <http://who.int> (дата обращения 4.07.2017).
2. Hover S.S., Bertke A.S. Herpes simplex virus 1 and 2 educational assessment of young adults in rural southwest Virginia // PLoSOne. 2017. Jun 27. № 12(6). P. 1–13.
3. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (дата обращения 17.06.2017 г.).
4. Анурова М.Н., Демина Н.Б. Мягкие лекарственные формы – типы, характеристики, регламентации // Фармация. 2014. №8. С. 44–48.
5. Федотова А.А. Разработка и исследование вагинальных гелей с сорбентами и с оксиметилурацилом: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.01. М. 2011. 165 с.
6. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Демина Н.Б. Изучение технологических и биофармацевтических характеристик экспериментальных образцов перорального пролонгированного геля ибупрофена // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. № 1. С. 26–30.
7. Манджиголодзе Т.Ю., Романцова Н.А. Определение осмотической активности исследуемых мазей с экстрактами робинии и солодки // Здоровье и образование в XXI в. 2011. № 3. С. 366–367.
8. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Епифанова А.В. Влияние высокомолекулярных соединений на адсорбционную активность мази // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 3. С. 44–45.
9. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения / Пер. с англ. СПб: ЦОП Профессия. 2010. 560 с.

Поступила 17 июля 2017 г.

## COMPOSITION DEVELOPMENT OF A CO-FORMULATED LABIAL GEL WITH USAGE OF IMMUNOBIOLOGICAL SUBSTANCE

© Authors, 2017

**M.N. Anurova**

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharm Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**A.S. Kovalenko**

Student, International School «Medicine of the Future», Scientific-Technological Biomedicine Park,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: [templetters@yandex.ru](mailto:templetters@yandex.ru)

**E.O. Bakhrushina**

Assistant, Department of Pharm Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**I.I. Krasnuk**

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Head of Department of Pharm Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The article presents the results of a study dedicated to choosing a composition of an immunobiological dosage form with antiviral activity with the main aiming towards the Herpesvirus, which is the cause of one of the most common viral diseases in the world. Biopharmaceutical and technological properties of the labial gel were studied during the experiment to create a sample that would have been the most comfortable for the patients as well as the most suitable for the manufacturing process. After studying the properties of all of the constituent elements, the base of the dosage form was composed. The final set of samples overcame various physical tests. We have studied the weight loss of the dosage form that happens due to natural drying out for that we could choose a proper packaging for the future product. The stability of the dosage form was also tested, as well as the humidity, the absorption activity, and the osmotic activity. A big part of the experiment was dedicated to studying rheological properties of the dosage form. We have studied the plastic viscosity and the dynamic viscosity at three temperatures corresponding to storing (20°C), using (32°C) and technological process of mixing (45°C) the gel. The results are presented in form of rheological curves. They show the similarity in viscosity of the samples and also let us claim the samples to be highly thixotropic. This makes the samples possibly comfortable both in the manufacturing and in the using of the gel. Basing on the complex results of the experiment, the most advanced composition was chosen for further work.

**Key words:** *labial gel, co-formulated antiviral drug, immunobiological substance, herpesvirus.*

## REFERENCES

1. Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya. Oficial'nyj sajt. URL: <http://who.int> (data obrashheniya 4.07.2017).
2. Hover S.S., Bertke A.S. Herpes simplex virus 1 and 2 educational assessment of young adults in rural southwest Virginia // PLoSOne. 2017. Jun 27. № 12(6). P. 1–13.
3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (data obrashheniya 17.06.2017 г.).
4. Anurova M.N., Bahrushina E.O., Demina N.B. Obzor sovremennyh geleobrazovatelej v tehnologii lekarstvennyh form // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2015. № 9. S. 39–46.
5. Fedotova A.A. Razrabotka i issledovanie vaginal'nyh gelej s sorbentami i s oksimetiluracilom: Avtoref. diss. ... kand. farm. nauk: 14.04.01. M. 2011. 165 s.
6. Bahrushina E.O., Anurova M.N., Demina N.B. Izuchenie tehnologicheskikh i biofarmaceuticheskikh harakteristik jeksperimental'nyh obrazcov peroral'nogo prolongirovannogo gelja ibuprofena // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii. 2017. № 1. S. 26–30.
7. Mandzhigoladze T.Ju., Romancova N.A. Opredelenie osmoticheskoy aktivnosti issleduemyh mazej s jekstraktami robinii i solodki // Zdorov'e i obrazovanie v XXI v. 2011. № 3. S. 366–367.
8. Shikova Ju.V., Lihoded V.A., Epifanova A.V. Vlijanie vysokomolekuljarnyh soedinenij na adsorbcionnuju aktivnost' mazi // Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2013. № 3. S. 44–45.
9. Malkin A.Ja., Isaev A.I. Reologija: koncepcii, metody, prilozhenija / Per. s angl. Spb: COP Professija. 2010. 560 s.