

О. А. РУХМАКОВА, І. А. КАРПЕНКО, Т. Г. ЯРНИХ

*Національний фармацевтичний університет***ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ**

На теперішній час серед населення України спостерігається чітка тенденція до збільшення частоти виникнення випадків вірусного риніту. Серед назальних лікарських препаратів симптоматичної дії для лікування вказаної патології на сучасному фармацевтичному ринку України наявні, переважно, синтетичні засоби іноземного виробництва, значна частина яких виробляється у вигляді крапель або спреїв. Проте все більше уваги приділяється використанню саме назальних гелів, які забезпечують утримання активних інгредієнтів на слизовій носа, не порушують руху миготливого епітелію, підтримують природну вологість слизової носа і володіють пролонгованою терапевтичною дією.

**Метою роботи** є розробка технології нового вітчизняного назального гелю на основі біологічно активних речовин рослинного походження для симптоматичного лікування вірусного риніту.

**Матеріали та методи.** У роботі використані фізико-хімічні, структурно-механічні, технологічні, мікробіологічні та статистичні методи.

**Результати.** На підставі вивчення колоїдної, термічної стабільності, значення рН, реологічних властивостей та осмотичної активності зразків досліджуваного назального гелю визначені раціональні концентрації допоміжних речовин у його складі. Раціональні концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (сухий екстракт солодкового кореня, ефірні олії сосни сибірської та евкаліпту) встановлені за результатами мікробіологічних досліджень. Показано, що технологія назального гелю має складатися з підготовки основи і введення до неї діючих речовин. З урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, а саме їх розчинності сухий екстракт солодкового кореня введено до гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії – у вигляді розчину в етанолі (96 %).

**Висновки.** На основі комплексу проведених експериментальних досліджень розроблено раціональну технологію назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Встановлені критичні параметри в процесі його виробництва (час гомогенізації – 20 хв, швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв, швидкість обертання якріного змішувача – 20 об/хв, глибина вакууму – 0,6-0,7 бар).

*Ключові слова:* технологія; критичні параметри; назальний гель; вірусний риніт

О. А. РУХМАКОВА, І. А. КАРПЕНКО, Т. Г. ЯРНИХ

*National University of Pharmacy***TECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF ANTI-VIRAL ACTIVITY NASAL GEL**

Today, there is a clear tendency among the Ukrainian population to increase the incidence of viral rhinitis. Among the nasal medicines of symptomatic action for this pathology treatment in the modern Ukrainian pharmaceutical market there are, mainly, synthetic drugs of foreign production, many of which are made in the form of drops or sprays. However, more and more attention is paid to nasal gels use, which ensure the maintenance of active ingredients on the nose mucous membrane, do not violate the movement of the flashing epithelium, maintain the natural moisture of the nasal mucosa and have prolonged therapeutic action.

**Aim.** To develop the technology of a new native nasal gel based on plant biologically active substances origin for the symptomatic treatment of viral rhinitis.

**Materials and methods.** The work uses physical-chemical, structural-mechanical, technological, microbiological and statistical methods.

**Results.** Based on the colloidal study, thermal stability, pH, rheological properties and osmotic activity of the studied gel samples, the rational concentrations of auxiliary substances in its composition were determined. Rational concentrations of active pharmaceutical ingredients (licorice root dry extract, Siberian pine and Eucalyptus essential oils) have been established based on microbiological studies. It is shown that the technology of nasal gel should consist of the base preparation and the active ingredients subsequent introduction. Taking into account the physical and chemical properties of active pharmaceutical ingredients, namely their solubility, licorice root dry extract are introduced into the gel in the form of aqueous solution, and essential oils – in the form of a solution in ethanol (96 %).

**Conclusions.** Based on the complex of conducted experimental researches, rational technology of nasal gel under the conventional name “Phytorin-plus” was developed. The critical parameters in the process of its production (time of homogenization – 20 min, speed of the blade mixer rotation – 42 rpm, speed of the anchor mixer rotation – 20 rpm, the vacuum depth – 0.6-0.7 bar) were established.

*Key words:* technology; critical parameters; nasal gel; viral rhinitis

О. А. РУХМАКОВА, И. А. КАРПЕНКО, Т. Г. ЯРНЫХ  
*Национальный фармацевтический университет*

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

На сегодняшний день среди населения Украины наблюдается четкая тенденция к увеличению частоты возникновения случаев вирусного ринита. Среди назальных лекарственных препаратов симптоматического действия для лечения данной патологии на современном фармацевтическом рынке Украины присутствуют, в основном, синтетические средства иностранного производства, значительная часть которых производится в виде капель или спреев. Однако все больше внимания уделяется использованию именно назальных гелей, которые обеспечивают удержание активных ингредиентов на слизистой носа, не нарушают движения мерцательного эпителия, поддерживают естественную влажность слизистой носа и обладают пролонгированным терапевтическим действием.

**Целью работы** является разработка технологии нового отечественного назального геля на основе биологически активных веществ растительного происхождения для симптоматического лечения вирусного ринита.

**Материалы и методы.** В работе использованы физико-химические, структурно-механические, технологические, микробиологические и статистические методы.

**Результаты.** На основании изучения коллоидной, термической стабильности, значения pH, реологических свойств и осмотической активности образцов назального геля определены рациональные концентрации вспомогательных веществ в его составе. Рациональные концентрации активных фармацевтических ингредиентов (сухой экстракт солодкового корня, эфирные масла сосны сибирской и эвкалипта) установлены по результатам микробиологических исследований. Показано, что технология назального геля должна состоять из подготовки основы и последующего введения в нее действующих веществ. С учетом физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов, а именно их растворимости, сухой экстракт солодкового корня введен в гель в виде водного раствора, а эфирные масла – в виде раствора в этаноле (96 %).

**Выводы.** На основе комплекса проведенных экспериментальных исследований разработана рациональная технология назального геля под условным названием «Фиторин-плюс». Установлены критические параметры в процессе его производства (время гомогенизации – 20 мин, скорость вращения лопастной мешалки – 42 об/мин, скорость вращения якорной мешалки – 20 об/мин, глубина вакуума – 0,6-0,7 бар).

*Ключевые слова:* технология; критические параметры; назальный гель; вирусный ринит

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Вірусний риніт – захворювання, викликане патогенним впливом ряду збудників (віруси Коксаки, грипу, парагрипу і ЕСНО, аденовіруси, коронавіруси тощо) на слизову оболонку носової порожнини. Потрапляючи на слизову тканин носа, вони викликають запалення, набряк і підвищену секрецію слизу [1, 2].

Вірусний тип риніту вимагає комплексного лікування, спрямованого безпосередньо на усунення самої причини його виникнення. Вилікувати дану патологію повністю не є можливим, оскільки хронічні форми набагато складніші та небезпечніші, ніж гострі.

Найчастіше вірусний тип риніту виникає як ускладнення більш серйозного захворювання – грипу, дифтерії, скарлатини, кору, але може з'явитися й самостійно, причиною чого є послаб-

лення імунітету. Симптоми вірусного риніту можна спостерігати відразу після його появи: сухість у носі, утруднене дихання, нежить і закладеність носа [3, 4].

На сучасному фармацевтичному ринку України серед назальних лікарських препаратів симптоматичної дії наявні, переважно, синтетичні засоби іноземного виробництва. Значна їх частина виробляється у вигляді крапель або спреїв, що визначає досить короткочасний ефект цих ліків.

Проте все більше уваги приділяється використанню у лікуванні вірусного риніту назальних гелів, які забезпечують утримання активних інгредієнтів на слизовій носа, не порушують руху миготливого епітелію, підтримують природну вологість слизової носа і забезпечують пролонговану терапевтичну дію [5, 6].

У зв'язку з цим розробка нового назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» на основі біологічно активних речовин рослинного походження є актуальним завданням медицини та фармації.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сучасні дані літературних джерел свідчать про те, що певні аспекти розробки складу і технології назальних лікарських засобів протизапальної, антимікробної, репаративної, антигіпертензивної та антиангінальної дії опубліковані у роботах проф. Баранової І. І., проф. Ярних Т. Г., доц. Рухмакової О. А., доц. Соколової Л. В., проф. Гладішева В. В., доц. Пухальської І. А., ас. Бурлаки Б. С. та ін. [7-10].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Необхідно відмітити, що експериментальні дослідження зі створення назального гелю протівірусної дії (по відношенню до аденовірусу) проводяться вперше, що підкреслює їх наукову новизну і практичне значення.

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є розробка технології нового комбінованого назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» на основі біологічно активних речовин рослинного походження для симптоматичного лікування вірусного риніту.

### ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) досліджуваного препарату було використано сухий екстракт солодкового кореня та ефірні олії сосни сибірської та евкالیпту. Враховуючи їх фізико-хімічні властивості, а саме розчинність, сухий екстракт солодкового кореня введено до гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії – у вигляді розчину в етанолі (96 %).

Колоїдну і термічну стабільність назального гелю оцінено візуально при кімнатній температурі (15-25 °С), при 40 °С і 5 °С та після циклів заморожування і розморожування. Визначення значень рН водних витяжок лікарського препарату проведено потенціометричним методом за допомогою рН-метра. Реологічні дослідження здійснено на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO із ротаційним шпинделем SC 4-21 (США). Кінетику поглинання води досліджуваним гелем визначено шляхом діалізу через напівпронику мембрану при температурі (37,0 ± 0,1) °С.

На підставі отриманих результатів вивчення колоїдної, термічної стабільності, значень рН,

реологічних властивостей і осмотичної активності зразків назального гелю визначені раціональні концентрації допоміжних речовин у його складі.

Раціональні концентрації АФІ встановлено за результатами проведених мікробіологічних досліджень [10].

Відомо, що технологічний процес виробництва лікарських препаратів складається з раціонально спланованої системи взаємопов'язаних процесів. За даними фармакопей світу технологія м'яких лікарських засобів має складатися з підготовки основи і введення до неї обраних АФІ.

Таким чином, технологічний процес починається з підготовки гелевої основи. Під час приготування водного розчину карбополу необхідно уникати кластеризації. Після нейтралізації його розчину триетаноламіном (ТЕА) отриманий гель вакуумують у реакторі для усунення бульбашок повітря.

Розраховують оптимальні кількості розчинників, необхідних для кожної технологічної стадії, з урахуванням розчинності компонентів гелю, послідовності та ступеня їх змішуваності, температури та інших параметрів, а також їх впливу на якість лікарського препарату.

Технологічний процес отримання гелю складається з таких етапів: допоміжні роботи, основний технологічний процес, упаковка, маркування і відвантаження готового продукту на склад.

#### Стадія 1. Зважування компонентів

Сировину для приготування гелю після вхідного контролю доставляють на ділянку за допомогою транспортних візків.

#### Стадія 2. Приготування розчину сухого екстракту солодкового кореня

Необхідну кількість сухого екстракту солодкового кореня та води очищеної завантажують у реактор і змішують за допомогою мішалок до повного розчинення сухого екстракту солодкового кореня. Прозорість контролюється візуально.

#### Стадія 3. Приготування розчину ефірних олій

Етанол завантажують у реактор із пропелерною мішалкою при кімнатній температурі і розчиняють у ньому ефірні олії сосни сибірської та евкالیпту, постійно перемішуючи до повного розчинення інгредієнтів. Прозорість контролюється візуально.

#### Стадія 4. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають невеликими порціями порошок карбополу марки 934 Р і залишають до повного набухання карбополу. Після набухання порошку карбополу водний розчин

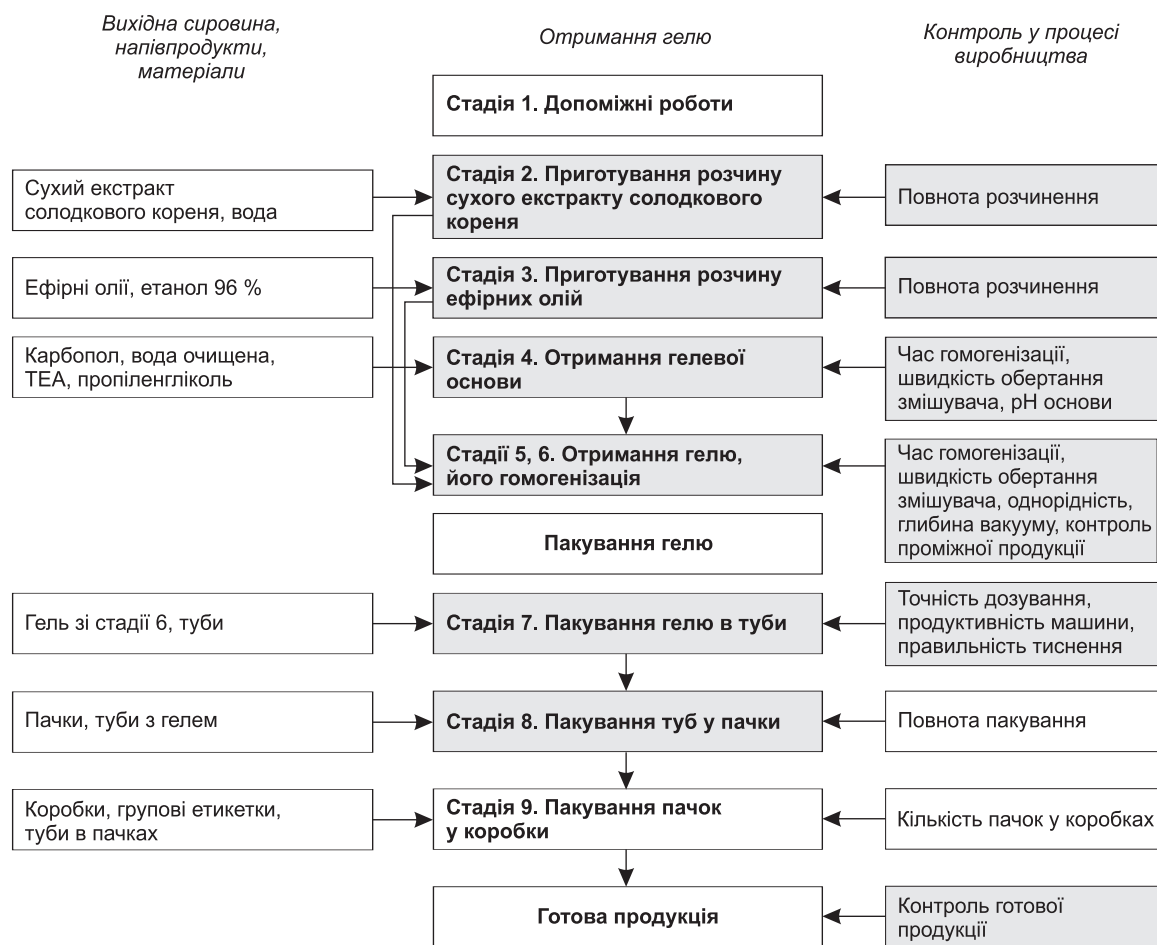


Рис. Технологічна схема виробництва назального гелю «Фіторин-плюс»

розміщують до утворення однорідної водної дисперсії.

Далі у реактор завантажують ТЕА. Після повного завантаження нейтралізатора за допомогою вакууму масу розміщують. Додають пропіленгліколь, масу перемішують впродовж 20 хв до утворення гомогенної гелевої основи при наступних умовах: швидкість обертання лопатогового змішувача – 42 об/хв, швидкість обертання якорного змішувача – 20 об/хв, глибина вакууму (0,6-0,7 бар). Змішувач вимикають. Отриману гелеву основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

#### Стадія 5. Отримання гелю

У реактор із гелевою основою послідовно вводять попередньо приготовлені розчини сухого екстракту солодкового кореня та ефірних олій. Вмикають змішувач і перемішують до утворення однорідної маси. Гель перевіряють на гомогенність і значення рН.

#### Стадія 6. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі впродовж 20 хв разом із вакуумуванням для запобігання процесу аерації. Після гомогенізації відбирають контрольні зразки з різних зон реактора і аналізують проміжний продукт – гото-

вий гель (однорідну масу коричневого кольору зі специфічним запахом, що має відповідати всім вимогам нормативної документації).

#### Стадія 7. Пакування гелю в туби

Отриманий гель перекачують у бункер машини для наповнення туб, за допомогою якої гель пакують по  $(10,0 \pm 1,0)$  г в алюмінієві туби. Контролюють точність дозування, продуктивність машини та надійність пакування туб (серійний номер, термін придатності).

#### Стадія 8. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки. Контролюється повнота пакування (туба, інструкція тощо).

#### Стадія 9. Пакування пачок у коробки

На пакувальному столі пачки упаковують у коробки. Серія готової продукції формується на основі одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Технологічна схема виробництва назального гелю «Фіторин-плюс» узгоджена з наведеним вище описом технологічного процесу (рис.).

Критичні параметри кожного етапу технологічного процесу виробництва назального гелю «Фіторин-плюс» представлені в табл. 1.

Таблиця 1

**КРИТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ВИРОБНИЦТВА НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»**

Назва етапу технологічного процесу	Назва технологічного параметра	Значення технологічного параметра
Приготування розчину сухого екстракту солодкового кореня	повнота розчинення	згідно з виробничою рецептурою (візуально)
Приготування розчину ефірних олій	повнота розчинення	згідно з виробничою рецептурою (візуально)
Отримання гелевої основи	час гомогенізації швидкість обертання змішувача рН основи	20 хв 42 об/хв 6,40±0,05
Отримання гелю, його гомогенізація	час гомогенізації швидкість обертання змішувача однорідність глибина вакууму контроль проміжного продукту	20 хв 42 об/хв згідно з виробничою рецептурою (візуально) 0,6-0,7 бар згідно з виробничою рецептурою
Пакування гелю в туби	точність дозування продуктивність машини правильність тиснення	згідно з виробничою рецептурою (візуально)

Таблиця 2

**ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС» (n=5)**

Об'єкти дослідження	Показники				
	В'язкість, Па × с (20 об./хв)	Механічна стабільність	Коефіцієнти динамічного розрідження	Значення рН	Мікробіологічна чистота
«Фіторин-плюс»	Лабораторні зразки				
	12,1±0,3	1,09±0,02	70,67±0,43	6,40±0,05	+
	Дослідно-промислові зразки				
	11,9±0,4	1,03±0,03	71,54±0,31	6,45±0,05	+

Апробація лабораторної технології розробленого гелю в промислових умовах підтвердила ідентичність лабораторних і дослідно-промислових зразків та повну відтворюваність лабораторної технології (табл. 2).

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

1. На основі комплексу проведених технологічних, структурно-механічних, фізико-хі-

мічних досліджень розроблена раціональна технологія назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс».

2. Встановлені критичні параметри виробництва запропонованого гелю (час гомогенізації – 20 хв, швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв, швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв, глибина вакууму – 0,6-0,7 бар).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Rhinitis: present perspective / M. A. Chowdhury, S. M. Golam Rabbani, N. Yasmeen, M. Malakar // Bangladesh J. of Otorhinolaryngol. – 2010. – № 16 (1). – P. 44–47. <https://doi.org/10.3329/bjo.v16i1.5780>
2. Kilgore, D. Common respiratory diseases / D. Kilgore, W. Najm // Prim. Care. – 2010. – № 37 (2). – P. 297–324. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2010.02.007>
3. Левицька, С. А. Патофізіологічні ознаки хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів у розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С. А. Левицька, А. І. Гоженко, В. В. Буяло // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2014. – № 1 (35). – С. 145–148.
4. Особливості риніту при гострих респіраторних вірусних інфекціях / С. В. Зайков, Л. В. Кузнецова, Л. С. Осипова, А. П. Назаренко // Укр. мед. журн. Актуальні питання клінічної практики. – 2013. – № 5 (97). – С. 14–17.

5. Барнаулов, О. Д. Элементы стратегии фитотерапии для детей, які часто хворіють на респіраторні вірусні інфекції. Класичні фіто-адаптогени / О. Д. Барнаулов // Традиційна медицина. – 2015. – № 3 (42). – С. 32–34.
6. Єршова, І. Б. Фітотерапія гострих респіраторних вірусних захворювань / І. Б. Єршова, Т. Ф. Осипова // Актуальна інфектол. – 2016. – № 4 (13). – С. 73–82. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.4.13.2016.91460>
7. Безпала, Ю. О. Розробка технології гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова, Т. В. Мартинюк // Вісник фармації. – 2013. – № 3 (75). – С. 12–14.
8. Павх, О. І. Біофармацевтичні, фізичні та хімічні дослідження назального гелю на основі рослинних настоїв та ефірних олій / О. І. Павх, С. Р. Підручна, Л. В. Соколова // Медична хімія. – 2006. – № 1. – С. 5–10.
9. Пуль-Лузан, В. В. Розробка технології гелю для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова, С. А. Мамедова // Фармація Казахстану. – 2014. – № 9. – С. 50–54.
10. Карпенко, І. А. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» / І. А. Карпенко, Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 1 (45). – С. 29–33. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8604>

## REFERENCES

1. Chowdhury, M. A., Rabbani, S. G., Yasmeen, N., & Malakar, M. (2010). Allergic rhinitis: present perspective. *Bangladesh Journal of Otorhinolaryngology*, 16(1), 44–47. <https://doi.org/10.3329/bjo.v16i1.5780>
2. Kilgore, D., & Najm, W. (2010). Common Respiratory Diseases. Primary Care: *Clinics in Office Practice*, 37(2), 297–324. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2010.02.007>
3. Levytska, S. A., Hozhenko, A. I., Buialo, V. V. (2014). *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*, 1(35), 145–148.
4. Zaikov, S. V., Kuznietsova, L. V., Osypova, L. S., Nazarenko, A. P. (2013). *Ukrainskyi med. zhurn. Aktualni pytannia klinichnoi praktyky*, 5(97), 14–17.
5. Barnaulov, O. D. (2015). *Tradytsiina medytsyna*, 3(42), 32–34.
6. Yershova, I. B., Osypova, T. F. (2016). *Aktualna infektolohiia*, 4 (13), 73–82. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.4.13.2016.91460>
7. Bezpala, Yu. O., Baranova, I. I., Martyniuk, T. V. (2013). *Visnyk farmatsii*, 3(75), 12–14.
8. Pavkh, O. I., Pidruchna, S. R., Sokolova, L. V. (2006). *Medychna khimiia*, 1, 5–10.
9. Pul-Luzan, V. V., Baranova, I. I., Mamedova, S. A. (2014). *Farmatsiia Kazakhstanu*, 9, 50–54.
10. Karpenko, I. A., Yarnykh, T. H., Rukhmakova, O. A. (2018). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1(45), 29–33. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8604>

Адреса для листування:

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

Тел. (0572) 67-91-84. E-mail: [rukhmakovaolga@gmail.com](mailto:rukhmakovaolga@gmail.com).

Національний фармацевтичний університет

Рухмакова О. А. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

Ярних Т. Г. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>)

Надійшла до редакції 28.01.2019 р.