

контрольной и испытываемой группы. Кровь и гемоглобин в моче обеих групп не обнаруживается.

Выводы:

Исходя из представленного материала, можно сделать вывод о влиянии изучаемого кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля на диурез и поведенческие реакции экспериментальных животных, следующим образом:

1. Увеличивается активность животных через 15-30 мин после внутрибрюшинного введения композиции;

2. Снижается общая, вертикальная и горизонтальная активность через 24 часа после введения во время проведения исследования «открытое поле»;

3. Введение суспензии влияет на суточный диурез животных, т.к. количество выделенной за сутки мочи группой после введения препарата в 1,9 раза меньше, чем количество, выделенное контрольной группой;

4. После внутрибрюшинного введения 10% суспензии кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в моче исследуемых животных появляются глюкоза в количестве 2,8/50 и кетоны 1,5/16.

Литература:

1. Егоров М.А., Егоров С.В., Щеглов М.В. Характеристика некоторых поведенческих реакций разных видов животных при воздействии токсических веществ в раннем онтогенезе //Ж «Естественные науки» № 4. Астрахань, 2002. С. 60-64.

2. Егоров С.В. Влияние условий содержания в раннем онтогенезе на некоторые морфофизиологические показатели крыс //Ж. «Естественные науки» № 6. Астрахань, 2003. С. 54-57

3. Ларченко Е. Ю. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана/ Е. Ю. Ларченко, Т. Г. Хонина, Е. В. Шадрина, А. В. Пестов, О. Н. Чупахин, Н. В. Меньшуткина// Известия Академии наук. Серия химическая.-2014.-№5.-с.1225-1231.

4. Патент РФ № 2255939,2005. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе.

5. Применение кремнийорганических соединений в лекарственных средствах. М.: ВНИИТЭХИМ, 1984. 55 с.

6. Хитозан, под ред. К.Г. Скрябина, С.Н. Михайлова, В.П. Варламова, Центр «Биоинженерия» РАН, Москва, 2013, 591с

УДК 615.074

**А.В. Вахрушев, М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров
РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК
СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОГО И
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ГЕЛЯ**

Кафедра фармации
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

A.V. Vahrushev, M.Yu. Kinev, A.Yu. Petrov
**DEVELOPMENT OF COMPOSITION, TECHNOLOGY AND METHODS OF
STANDARDIZATION ANTIHERPETIC AND WOUND HEALING GEL**

Department of pharmacy
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: sanya-vah@mail.ru, mkinev2009@yandex.ru

Аннотация. В статье изложены результаты экспериментальных исследований по разработке оптимального состава геля на основе триазавирина, метилурацила и карбопола. Разработана рациональная технология получения геля. Проведена стандартизация геля.

Annotation. The article presents the results of experimental studies on the development of the optimal composition of the gel-based triazavirin, metiluratsila and carbopol. A rational technology of obtaining the gel. Spend gel standardization.

Ключевые слова: противогерпетический гель, триазавирина, метилурацил, карбопол.

Keywords: antiherpethetical gel, triazavirin, methyluracilum, carbopol.

Актуальность. Герпетические инфекции занимают одно из ведущих мест в общей структуре вирусной заболеваемости. На территории Российской Федерации различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн. человек [4].

Среди герпетических инфекций наибольшую актуальность приобретает простой герпес губ, герпетический гингивостоматит и их лечение. В настоящее время сотрудниками Института органического синтеза имени академика И.Я. Постовского УрО РАН была создана композиция, содержащая в качестве основного действующего вещества триазавирина, которая показала противогерпетическую активность в клинических исследованиях [2,3,7], поэтому актуальным направлением является дальнейшая разработка новых композиций в виде геля комбинированного действия, сочетающих в себе противогерпетическое и ранозаживляющее действие.

Цель исследования – разработка состава, технологии и методик стандартизации противогерпетического и ранозаживляющего геля.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были использованы: фармацевтическая субстанция триазавирина (натриевая соль) (ООО «Завод Медсинтез», г. Новоуральск, соответствующая ФС 000279-141211), субстанция метилурацила

(диоксометилтетрагидропиримидин) (соответствующая ФС 42-0256-07 Метилурацил субстанция) и вспомогательные вещества (карбопол 940 (соответствующий статье «Carbomers» Европейской Фармакопеи 2001 г.), вода очищенная (соответствующая ФС 2.2.0020.15 Вода очищенная). Кислота хлористоводородная разведенная, 0,1н раствор натрия гидроксида. При проведении стандартизации по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» использовался спектрофотометр СФ-2000, стандартный образец (СО) фармацевтической субстанции триазавирина (ООО «Завод Медсинтез», г. Новоуральск, соответствующий ФС Триазавирин стандартный образец), стандартный образец (СО) фармацевтической субстанции метилурацила. Количественное определение триазавирина и метилурацила в геле выполнялось спектрофотометрическим методом в соответствии с требованиями ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» Государственной Фармакопеи РФ XIII издания [6]. Определение pH выполнялось потенциомерическим методом на pH-метре «Аквилон pH-410». Работа выполнялась на базе кафедры фармации Уральского государственного медицинского университета.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование базировалось на 3 этапах: 1. Разработка состава и его обоснование. 2. Разработка оптимальной технологии получения геля. 3. Разработка методик стандартизации и показателей качества геля.

Первый этап исследования. Субстанция триазавирина и субстанция метилурацила соответствуют требуемым физико-химическим свойствам по ФС 000279-141211 Триазавирин субстанция и ФС 42-0256-07 Метилурацил субстанция. Кроме того, на этом этапе исследования был сделан выбор концентрации триазавирина и метилурацила в составе композиции геля: для триазавирина была выбрана концентрация 1%. Выбор этой концентрации был обусловлен тем, что в настоящее время уже доказана его противогерпетическая активность в клинических исследованиях при лечении простого герпеса губ, герпетического гингивостоматита [2,3,7]; для метилурацила была выбрана концентрация 10%, так как мази, представленные в ГРЛС РФ [5] имеют такую же концентрацию активного действующего вещества. Кроме того, было установлено, что в настоящее время отсутствуют гели, содержащие в своем составе метилурацил, что также определяет актуальность проводимого исследования. В качестве гелеобразователя выбран карбопол 940, так как гели на основе редкосшитых акриловых полимеров обладают стабильностью в процессе хранения, легко наносятся на поверхность кожных покровов и не оставляют следов на одежде [1]. Среди составов с концентрацией карбопола 0,50%, 0,75%, 1,00%, 1,25%, 1,50%, 1,75% и 2,00%, состав 1,75%, в наибольшей степени отвечал реологическим характеристикам по вязкости и текучести. Проверка физико-химической совместимости триазавирина и метилурацила и основы показала, что данные вещества совместимы между собой и с основой.

Второй этап исследования включал разработку оптимальной технологии

получения геля. Был создан следующий состав геля: *триазавирин* 0,0994 г *метилурацила* 0,9955 г *раствора карбопола 940 1,75% нейтрализованного 10% раствором натрия гидроксида до pH=6, массой 10,1123 г*. Приготовления геля, содержащего вышеуказанные компоненты, включало в себя 2 этапа: 1 этап - приготовление основы; 2 этап - приготовление собственно геля. *Приготовление основы*. В стакан отмерили рассчитанное количество воды очищенной, на поверхность которой наслаивали порошок карбопола при постоянном перемешивании стеклянной палочкой и оставили набухать в течение 24 часов, затем приготовленный раствор перемешали с помощью магнитной мешалки до получения гомогенного геля. В полученный состав ввели 10% раствор натрия гидроксида до pH 6 по универсальной индикаторной бумаге и оставили на 4 часа для обеспечения стабильности системы. *Приготовление собственно геля*. В ступку поместили 0,9955 г метилурацила, добавили часть основы, перемешали пестиком до получения гомогенного состава. Далее в полученный состав ввели 0,0994 г триазавирин, добавили частями основу при постоянном перемешивании, довели до массы 10,1123 г.

Третий этап исследования включал в себя разработку методик стандартизации геля. Стандартизация геля проводилась по показателям: «Описание», «Подлинность» и «Количественное определение». *Описание*. Однородный гель желтого цвета без запаха. *Подлинность*. Анализ выполнялся на спектрофотометре СФ-2000. Установлено, что УФ-спектр снятый для *триазавирин* в диапазоне измерения от 190 до 450 нм (шаг 1,0) на СФ-2000 имеет максимум поглощения при 359 нм, что соответствует максимуму 358 ± 2 нм на УФ-спектре раствора стандартного образца субстанции триазавирин той же концентрации. УФ-спектр снятый для *метилурацила* в диапазоне измерения от 190 до 450 нм (шаг 1,0) на СФ-2000 имеет максимум поглощения при 260 ± 2 нм, что соответствует УФ-спектру раствора стандартного образца фармацевтической субстанции метилурацила той же концентрации

Количественное определение. Количественное определение *триазавирин* и *метилурацила* в геле выполнялось методом спектрофотометрии. На рисунке приведен УФ-спектр исследуемого и стандартного раствора триазавирин (а) и метилурацила (б).

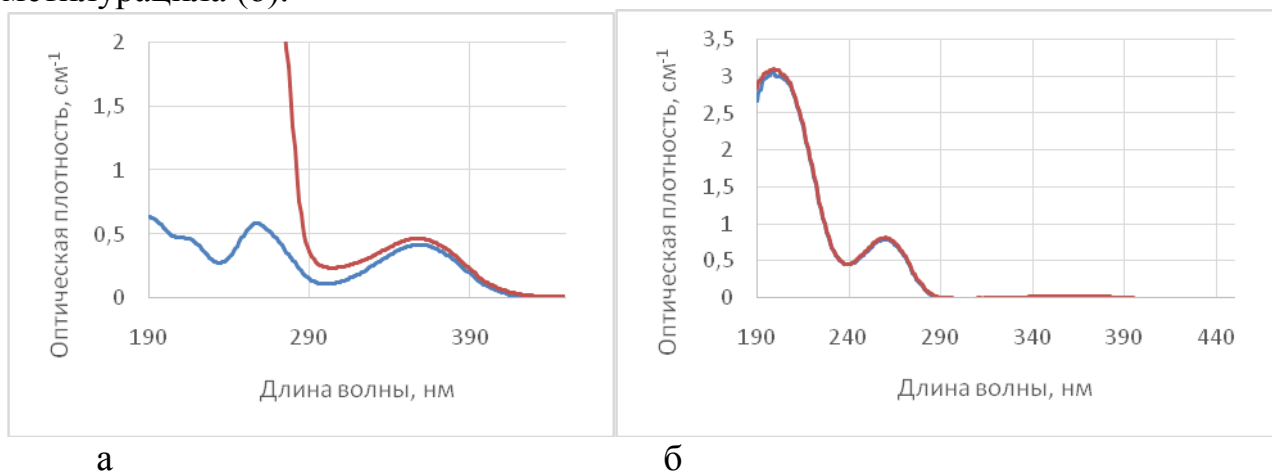


Рис. УФ - спектр исследуемого и стандартного раствора триазавирина (а) и метилурацила (б).

Количественное определение **триазавирина** в геле. Раствор стандартного образца триазавирина имеет 2 максимума поглощения (рис.1а) (при длине волны 258 нм и 358 нм), при длине волны 258 нм оптическая плотность исследуемого раствора значительно превосходит оптическую плотность раствора стандарта, что связано с поглощением энергии света в этой области метилурацила: спектры поглощения веществ складываются (в опыте по количественному определению метилурацила спектры поглощения действующих веществ не сложились, так как в 0,1н растворе уксусной кислоты триазавирин находился в форме NH-кислоты и имел другой спектр поглощения). Второй максимум поглощения стандартного и исследуемого раствора совпали при длине волны 359 нм, что является критерием подлинности триазавирина, поэтому оптическая плотность для расчета содержания определялась именно в этом максимуме. Содержание триазавирина в геле (в граммах) (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_{\text{иссл.}} * C_{\text{станд.}} * V_2 * V_1 * P}{A_{\text{станд.}} * V_{\text{аликвоты}} * m_{\text{навес.геля}}} = \frac{0,4701 * 0,00001066 * 318 * 3 * 10,1123}{0,4206 * 1 * 1,1049} = 0,1040 \text{ г.}$$

Отклонение в г. = /X пропис. – X факт./ = / 0,0994– 0,1040/ = 0,0046 г.

Отклонение в %. = $\frac{(X \text{ пропис.} - X \text{ факт.}) * 100\%}{X \text{ пропис.}}$ = $\frac{(0,0994 - 0,1040) * 100\%}{0,0994}$ = 4,63%

Для спектрального анализа триазавирина необходимо иметь нейтральное значение рН, так как при кислом значении рН триазавирин переходит в NH-кислоту, а при щелочном – в аци-соль, которые имеют другие спектры поглощения в УФ области. Гелевая основа из редкосшитых акриловых полимеров имеет природу кислоты и может вносить погрешность при количественном определении триазавирина. Для деградации гелевой основы и высвобождения действующего вещества в раствор необходимо создание сильно кислой или сильно щелочной среды.

Методика приготовления исследуемого раствора: 1,1049 г геля поместили в стакан, добавили 250,0 мл воды очищенной, 10,0 мл кислоты хлористоводородной разведенной и перемешали до полного растворения геля. В раствор опустили электроды портативного рН-метра «Аквилон рН-410» и добавили 0,1н раствор натрия гидроксида до рН=6,79, общий объем получившегося раствора составил 318,0 мл. Из этого раствора взяли пипеткой в пробирку аликвоту 1,0 мл и добавили 2,0 мл воды очищенной (суммарный объем 3,0 мл). С триазавирина = 0,00001135 г/мл.

Методика приготовления стандартного раствора: 0,1066г(точная навеска) субстанции триазавирина (натриевой соли) (СО) поместили в мерную колбу на 100 мл, добавили 50 мл воды очищенной, перемешали до полного растворения субстанции, а затем довели водой очищенной до метки. Взяли 1 мл аликвоты, перенеслив мерную колбу на 100 мл и довели водой очищенной до метки. Стриазавирина = 0,00001066 г/мл.

Количественное определение **метилурацила** в геле. Расчеты производили

по второму максимуму поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения - 0,1н раствор уксусной кислоты.

Содержание метилурацила в геле (в граммах) (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_{\text{иссл.}} * C_{\text{станд.}} * V_{\text{колбы2}} * V_{\text{колбы1}} * P}{A_{\text{станд.}} * V_{\text{аликвоты}} * m_{\text{навес.геля}}} = \frac{0,8132 * 0,0000104 * 50 * 50 * 10,1123}{0,7875 * 1 * 0,2598} = 1,0450 \text{ г.}$$

Отклонение в г. = /X пропис. – X факт./ = /0,9955 – 1,0450/ = 0,0495 г.

Отклонение в %. = $\frac{(X \text{ пропис.} - X \text{ факт.}) * 100\%}{X \text{ пропис.}}$ = $\frac{(0,9955 - 1,0450) * 100\%}{0,9955}$ = 4,98%

Методика приготовления исследуемого раствора: 0,2598 г (точная навеска) геля поместили в мерную колбу на 50 мл, добавили 25 мл 0,1н раствора уксусной кислоты, перемешали до полного растворения геля и довели до метки. Взяли 1 мл аликвоты, поместив мерную колбу на 50 мл и довели 0,1н раствором уксусной кислоты до метки. С метилурацила = 0,0001023 г/мл.

Методика приготовления стандартного раствора: 0,0260 г (точная навеска) субстанции метилурацила поместили в мерную колбу на 50 мл, добавили 25 мл 0,1н раствора уксусной кислоты, перемешали до полного растворения геля и доводят до метки (раствор А). Взяли 1 мл раствора А (аликвота) поместив мерную колбу на 50 мл и довели 0,1н раствором уксусной кислоты до метки. С метилурацила = 0,000104 г/мл.

Выводы:

1. Разработана оптимальная композиция в виде геля, содержащая триазамирин 0,0994 г, метилурацил 0,9955 г, раствор карбопола 940 1,75% нейтрализованный 10% раствором натрия гидроксида до pH=6, массой 10,1123

2. Разработана оптимальная технология получения геля из двух этапов: приготовление основы и приготовление геля, содержащего триазамирин и метилурацил. 3. Разработаны методики и нормативы качества геля по показателям: «Описание», «Подлинность» и «Количественное определение».

Литература:

1. Алексеев К.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения редкосшитых акриловых полимеров в технологии мягких лекарственных форм (мазей и гелей) и биопрепаратов: Автореф. дис. д-ра фарм. наук - М., 1993 -59 с.

2. Ваневская Е. А. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ, вызванным HSV1: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.14 / Ваневская Елена Анатольевна. – УГМУ. - Екатеринбург, 2014.- 174 с.

3. Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Хонина Т.Г. Клиническая оценка эффективности применения противовирусных препаратов для местного лечения пациентов с простым герпесом губ / Е.А. Ваневская, Ю.В. Мандра, Т.Г. Хонина // Уральский медицинский журнал. - 2015.- № 6.-С.18-21.

4. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология. / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – 2006. – 287 с.

5. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств:

[сайт]. [2015]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (17.03.2016).

6. Государственная Фармакопея РФ XIII издание, ОФС.1.4.1.0008.15.

7. Мандра Ю.В., Ваневская Е.А. Анализ эффективности новой фармакологической композиции и мази Ацикловир для лечения герпетического гингивостоматита / Ю.В. Мандра, Е.А. Ваневская // Проблемы стоматологии. – 2014. - №3. – С.16-20.

УДК 61:001.89

**А.В. Власов, Е.А. Давыдова, Д.С. Дубинина, Л.П. Ларионов
ИЗУЧЕНИЕ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТЫХ И КОЖНЫХ
ПОКРОВОВ ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖИВОТНОГО
ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ СРЕДСТВА - SEV-11-412**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**A.V. Vlasov, E.A. Davydova, D.S. Dubinina, L.P. Larionov
STUDY OF THE RESPONSE OF THE MUCOSA AND SKIN
EXPERIMENTAL ANIMALS WHEN APPLIED TOPICALLY TOOLS - SEV-
11-412**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Medical University Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: d.s.dubinina241@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрено исследование токсических свойств и терапевтической эффективности фармакологической композиции, содержащей кремний и хитозан, на экспериментальном животном. Оценка токсических свойств, а также морфологическое исследование показало безопасность фармакологической композиции на слизистой оболочки глаза и кожного покрова у животного.

Annotation. The article deals with the study of toxic properties and therapeutic efficacy of the pharmaceutical composition containing silicon, and chitosan on an experimental animal. Evaluation toxic properties and morphological study showed the security of a pharmaceutical composition for eye mucous membrane and skin of the animal.

Ключевые слова: кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель, экспериментальное животное, реакция, свойства.

Keywords: silicon containing chitosan glitserogidrogel, experimental animal, the response, properties.