

August 2019

## Development of a technology for producing a gel composition for the treatment of an allergy complicated by fungal infection

Filatova Albina Vasilevna

*Institute of Bioorganic Chemistry, Tashkent, Uzbekistan, albfil@mail.ru*

Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich

*Institute of Bioorganic Chemistry, Tashkent, Uzbekistan, abbaskhan@mail.ru*

Djurabaev Djalol Turgunbaevich

*Institute of Bioorganic Chemistry, Tashkent, Uzbekistan, djalol77@mail.ru*

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/cce>

 Part of the [Polymer and Organic Materials Commons](#)

---

### Recommended Citation

Albina Vasilevna, Filatova; Abbaskhan Sabirkhanovich, Turaev; and Djalol Turgunbaevich, Djurabaev (2019) "Development of a technology for producing a gel composition for the treatment of an allergy complicated by fungal infection," *CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING*: Vol. 2019 : No. 3 , Article 43.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/cce/vol2019/iss3/43>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact [sh.erkinov@edu.uz](mailto:sh.erkinov@edu.uz).

## DEVELOPMENT OF A TECHNOLOGY FOR PRODUCING A GEL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF AN ALLERGY COMPLICATED BY FUNGAL INFECTION

*Albina Vasilevna FILATOVA (albfil@mail.ru), Abbaskhan Sabirkhanovich TURAEV (abbaskhan@mail.ru),  
Djalol Turgunbaevich DJURABAEV (djalol77@mail.ru)  
Institute of Bioorganic Chemistry, Tashkent, Uzbekistan*

*The results of the development of the technology of the combined external drug for the treatment of allergies complicated by fungal infection are given. The rheological properties of the gel composition were studied in comparison with the similar preparation Fenistil gel, it was shown that the dynamic viscosity of the drug is 4.1 Pa·s, the active components (diphenylhydramine, fluconazole, Timoptin) do not destroy the structure of the gel base. A technological and instrumental scheme for the production of the drug has been developed.*

**Keywords:** gel composition, external preparation, flow chart, rheological properties, biological activity.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

*Альбина Васильевна ФИЛАТОВА (albfil@mail.ru), Аббасхан Собирханович ТУРАЕВ (abbaskhan@mail.ru),  
Джалол Турғунбаевич ДЖУРАБАЕВ (djalol77@mail.ru)  
Институт биоорганической химии, Ташкент, Узбекистан*

*Приведены результаты разработки технологии комбинированного препарата наружного действия для лечения аллергии, осложненной грибковой инфекцией. Исследованы реологические свойства гелевой композиции в сравнении с аналогичным препаратом Фенистил гель, показано что динамическая вязкость препарата находится на уровне 4,1 Па·с, активные компоненты (дифенилгидрамин, флуконазол, Тимоптин) не разрушают структуру гелевой основы. Разработана технологическая и аппаратурная схемы производства препарата.*

**Ключевые слова:** гелевая композиция, препарат наружного действия, технологическая схема, реологические свойства, биологическая активность.

## ZAMBURG INFEKSIUASI TA'SIRIDA OG'IRLASHGAN ALLERGIYANI DAVOLASH UCHUN GEL KOMPOZITSIYASINI OLISH TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQUISH

*Albina Vasilevna FILATOVA (albfil@mail.ru), Abbaskhan Sabirkhanovich TURAEV (abbaskhan@mail.ru),  
Djalol Turgunbaevich DJURABAEV (djalol77@mail.ru)  
Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston*

*Zamburug'li infeksiyasi bilan murakkablashgan allergiyani davolash uchun sirtga qo'llaniladigan kombinatsiyalangan preparat texnologiyasini ishlab chiqish natijalari keltirilgan. Ushbu preparatni Fenistil gel bilan solishtirib, gel tarkibining reologik hususiyatlari o'rganildi, preparatning dinamik yopishqoqligi 4,1 Pa·s, aktiv komponentlar (difenilgidramin, flukonazol, timoptin) gel asosini strukturasi buzmaydi. Preparatni ishlab chiqarishni texnologik va apparaturali sxemasi ishlab chiqilgan.*

**Kalit so'zlar:** jel tarkibi, tashqi tayyorgarlik, oqim sxemasi, reologik xususiyatlar, biologik faollik.

### Введение

Разработка комбинированного противоаллергенного, негормонального средства в виде мягкой лекарственной формы на гидрогелевой основе, является актуальной задачей медицины. В мире неуклонно растет число больных аллергической крапивницей, микозами, дерматозами, атопическим дерматитом, пищевой аллергией и другими аллергическими заболеваниями, осложненных грибковой инфекцией. Ежегодно разрабатываются и внедряются в практику новые препараты, совершенствуются их формы. Все более высокие требования предъявляются к их эффективности и безопасности, удобству применения. Однако, несмотря на все достижения, до сих пор сохраняется необходимость в разработке высокоэффективного комбинированного препарата наружного действия против аллергии, осложненной грибковой инфекцией. Распространенность аллергических заболеваний по всему миру обусловлена как факторами внешней среды, так и снижением иммунитета и изменением поведения и привычек людей. [1]

В настоящее время, особенно в связи с ростом заболеваний, сопровождающихся различными иммунодефицитными состояниями, аллергические высыпания на коже сопровожда-

ются поражением различных органов и тканей организма человека патогенными и условно-патогенными грибковыми инфекциями. Наличие на коже гриба *P. orbiculare* (ovale) у больных атопическим дерматитом способствует тяжело-му протеканию заболевания. [2-5]. Таким образом, нередкое сочетание грибковых заболеваний кожи и аллергических высыпаний на коже требует комплексного подхода в виде комбинированного назначения антимикотической терапии и антигистаминных препаратов. Многочисленные исследования по созданию комбинированных препаратов наружного действия с антигистаминной активностью, представляют интерес для медицины, как альтернатива гормональным кремам и мазям. [6-9].

Целью данного исследования является разработка технологии лекарственного средства наружного действия, обладающего противоаллергическим, противогрибковым и иммуностимулирующим действиями. Препарат планируется применять в комплексной терапии, при кожных проявлениях аллергии, осложненных грибковой инфекцией (кожного дерматита, крапивницы, микозах и кандидозах головы и шеи, укусов насекомых, кожного зуда различного происхождения, зудящей экземе, ветряной оспы,

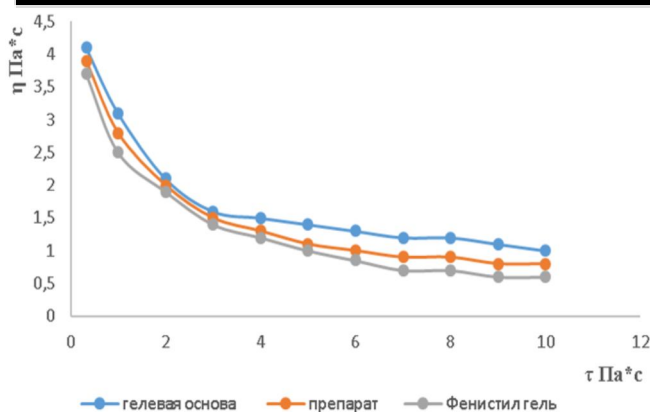


Рисунок 1. Зависимость динамической вязкости от напряжения сдвига: 1 – гелевой основы; 2 – экспериментального препарата; 3 – препарата сравнения Фенистил гель.

аллергических раздражениях кожи)

### Объекты и методы исследований

Объектом исследования является гелевая композиция на основе карбопола с включением в состав антигистаминного, противогрибкового и иммуномодулирующего препаратов.

Структурообразующие свойства препарата изучали реологическим методом: методом изучения зависимости скорости деформации от напряжения сдвига [10].

Водородный показатель определяли в растворе с массовой долей геля 1,0% в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.2 потенциометрически при температуре 25°C.

Внешний вид, цвет и запах гелей определяли в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.0, массовую долю воды и летучих веществ в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.4.

При разработке мягкой лекарственной формы руководствовались требованиями Государственной фармакопеи XII и XIII издания, а также физико-химическими, биофармацевтическими, технологическими и фармакологическими методами анализа лекарственных препаратов [11].

### Результаты и обсуждение

Ранее авторами разработан состав противоаллергенного препарата и исследованы его физико-химические свойства. Проведены предварительные доклинические испытания, а именно – исследована специфическая активность на модели аллергического контактного дерматита в сравнении с гелем Фенистил (Novartis Consumer Health (Швейцария, действующее вещество: Диметинден (Dimetindene)), комбинированной мазью Тридерм®, производитель (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия, в состав которого входят бетаметазон, клотримазол и гентамицин) [12, 13].

Из множества антигистаминных и противогрибковых препаратов, путем экспериментального отбора и физико-химическими методами, основываясь на химические свойства,

структуру и биологическую активность, в качестве активных компонентов были выбраны антигистаминный препарат – дифенилгидрамин, противогрибковый – флуконазол, иммуномодулирующий Тимоптин. Экспериментальным путем было доказано, что данные препараты не взаимодействуют друг с другом и независимо друг от друга проявляют свои свойства, не разрушая структуру гелевой композиции.

В качестве иммуномодулирующего препарата выбран Тимоптин, который выпускается Институтом Биоорганической химии [14].

Тимоптин представляет собой смесь кислых полипептидов, в число которых входит и α-тимозин с молекулярной массой от 1000 до 15 000 дальтон. Оказывает иммуномодулирующее действие, повышает неспецифическую резистентность организма, стимулирует также процессы регенерации тканей (в т.ч. костей) и кровотока. Лекарственный препарат «Тимоптин для инъекций» применяется в клинике при заболеваниях, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета, при комплексном лечении СПИДа, системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях;

Для включения данных препаратов в гидрогелевую основу, были подобраны соответствующие растворители, которые не дезактивировали биологическую активность данных препаратов.

Препарат против аллергии, осложненной грибковой инфекцией представляет собой гидрофильный гель в состав которого входят: карбопол – 0,5%; глицерин – 15%; диметилсульфоксид – 5%; дифенилгидрамин – 1,0%; флуконазол – 0,5%; тимоптин – 0,001%; спирт этиловый – 5%; метилпарабен – 0,1 %; триэтанолламин – 0,6%; вода – остальное.

Одним из важных качеств гелевых композиций является динамическая вязкость.

$$h = \tau_2 / D_2 \cdot 100\%$$

где:  $h$  – динамическая вязкость, Па·с;  $\tau_2$  – сдвигающее напряжение,  $10^{-1}$  Па·с;  $D_2$  – скорость сдвига ( $C^{-1}$ ).

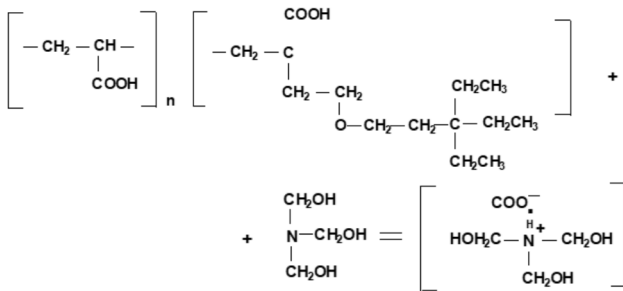
Реологические зависимости экспериментального геля сняты на ротационном вискозиметре марки Реотест-2, (фирма Медингем). Измерения велись в следующих условиях – температура 25 °C в широком интервале вязкости, область напряжения сдвига 2-280 Па·с, область скоростей сдвига 1,5 до 1310  $C^{-1}$ , число оборотов 5/13 -243  $мин^{-1}$  и точность измерения 3-4%.

На графике представлена зависимость динамической вязкости от напряжения сдвига для гелевой основы препарата (без активных веществ), противоаллергенного препарата, препарата сравнения - Фенистил гель.

Как видно из графика 1, добавление в гелевую основу активных компонентов приводит

к незначительному снижению вязкости от 4,1 Па·с, (основа) до 3,9 Па·с, для экспериментального препарата, вязкость Фенистил геля находится на уровне 3,7 Па·с.

Таким образом можно сделать вывод, что активные компоненты (дифенилгидрамин, флуконазол, Тимоптин) не разрушают структуру гелевой основы. Предположительная схема образования гелевой основы без активных компонентов:



Разработана технологическая схема получения препарата.

Гелевая композиция получена путем растворения синтетического полимера карбопол в воде, получения вязкой субстанции и далее добавления в раствор противоаллергенного препарата дифенилгидрамина, противогрибкового препарата флуконазол, иммуномодулятора Тимоптин, нейтрализации раствора карбопол.

Технологическая и аппаратная схема производства приводятся соответственно, на рисунках 2 и 3.

Из представленной на рисунке 2 техноло-

гической схемы процесс получения противоаллергенного геля состоит из несколько стадий: вспомогательные стадии подготовки сырья, оборудования и помещений., основные стадии подготовки растворов дифенилгидрамина, флуконазола, Тимоптина и бактерицидного раствора, стадии ТП-1 нейтрализации полимера и приготовления препарата, стадии фасовки, упаковки.

На рисунке 3 представлена аппаратная схема производства препарата.

Технологический процесс получения препарата начинается стадией приготовления раствора полимера в реакторе Р1. Реактор Р1 представляет собой вертикальный цилиндрический аппарат с нижним спуском, рамной мешалкой, приводимой в движение электродвигателем мощностью 0,8 квт. Взвешенный полимер в определенном количестве помещается в Р1. Из мерной емкости М1, в Р1 поступает вода из дистиллятора. Раствор полимера перемешивается при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Далее в емкости Е1 готовится раствор Тимоптина, вода из М-1 поступает в Е-1, перемешивание 5-10 мин. Взвешенный на весах дифенилгидрамин засыпают в Е-2, в которую поступает диметилсульфооксид из М-2 и перемешивается 5-10 мин. В емкости Е-3 готовится раствор флуконазола, из М-3 спирт поступает в емкость, перемешивание 5-10 мин, готовые растворы из Е1, Е2, Е3 попеременно поступают в реактор, где перемешиваются с глицерином, поступающим из мерника М-5 в Р-1. В емкости Е-4 готовится раствор спирта с



Рисунок 2. Технологическая схема получения препарата наружного действия.

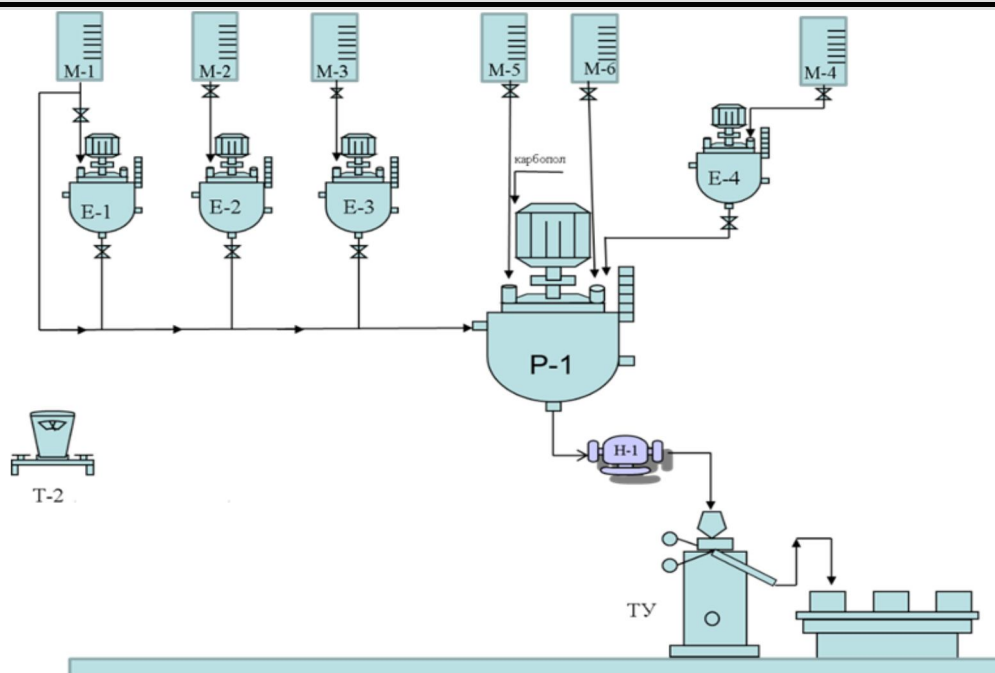


Рисунок 3. Аппаратурная схема производства препарата: P1 – реактор для приготовления препарата; E1 – емкость с мешалкой для приготовления раствора Тимоптина; E-2 – емкость для приготовления раствора дифенилгидрамина; E-3 – Емкость для приготовления раствора флуконазола; E-4 – емкость раствора спирт + метилпарабен; M-1 – мерник воды; M-2 – мерник диметилсульфооксида; M-3, M-4 – мерники этилового спирта; M-5 – мерник глицерина; M-6 – мерник триэтанолamina; H-1 – насос; ТУ – тубонабивной аппарат; Т-2 – весы.

метилпарабеном, готовый раствор поступает в P-1. После перемешивания всех компонентов из M-6, триэтаноламин поступает в P-1, происходит реакция нейтрализации и процесс гелеобразования. Готовый препарат гель фасуют в тубы ламинатные при помощи тубонабивного аппарата ТУ с помощью У1-разливочной машины для пластиковых тубочков RHSGF-50 производительностью: 300-400 штук в час.

### Заклучение

Впервые разработаны состав и технология получения нового эффективного комбинирован-

ного противоаллергенного препарата, для лечения аллергии, осложненной грибковой инфекцией. Исследованы реологические свойства гелевой композиции по сравнению с аналогичным препаратом, показано что динамическая вязкость препарата равна 4,1 Па·с.

Разработана технологическая и аппаратурная схема производства и выполнены технические и технологические расчеты, создан и произведен монтаж опытно-промышленного оборудования получения препарата. Готовится документация для передачи препарат в Фармакологический комитет для регистрации препарата.

### REFERENCES

- Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. *Allergic diseases. Diagnosis and management*. Lippincott, Raven, 1997, 634 p. (Russ. Ed.: Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. *Allergicheskiye bolezni. Diagnostika i lecheniye*. Moscow, GEOTAR Meditsina Publ., 2000, 734 p.).
- Klinicheskaya allergologiya: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey* [Clinical Allergology: A Guide for Practitioners]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2002. 624 p.
- Sergeyev A.Yu., Sergeyev Yu.V. *Gribovyye infektsii. rukovodstvo dlya vrachey* [Fungal infections. A guide for doctors]. Moscow, Binom -press Publ., 2003. 440 p.
- Trusova O.V., Korostovtsev D.S. Levotsetirizin (Xizal) Kharakteristika preparata i klinicheskiy opyt [Levocetirizine (Xizal) Characterization of the drug and clinical experience]. *Allergology*, 2006, no. 2, pp. 25–31.
- Leung D., Boguniewicz M., Howell M. et al. New insights into atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 113, pp. 651–657.
- Grishko P.V., Starunova T.G. Opyt primeneniya levotsetirizina u patsiyentov s allergicheskimi zabolevaniyami [The experience of the use of levocetirizine in patients with allergic diseases]. *Allergology*, 2007, vol. 175, no. 18, pp. 49-51.
- Goryachkina L.A. Sovremennyye antigistaminnyye preparaty pri lechenii allergicheskikh zabolevaniy [Modern antihistamines in the treatment of allergic diseases]. *RMJ*, 2001, vol. 21, no. 9, pp. 945–949.
- Creaves M.V. Chronic urticaria. *W. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, pp. 1767-1772.
- Frossard N. et al. XXI Scandinavian Congress of Allergology. — 21-29 Aug. 2002.
- GOST 33-82 Petroleum products. The method of determining the kinematic and the calculation of dynamic viscosity by mechanical means. Moscow, Publishing house of standards, 1982.— P. 18.
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. 12th ed., Vol. 1. Moscow, Medicine Publ., 2007. 696 p.
- Filatova A.V., Dzhurabaev D.T., Vypova N.L., Turayev A.S., Azimova L.B. Pharmaco-toxicological studies of an external drug for the treatment of allergies. *Infection, immunity. Pharmacology and medicine*, 2018, no. 1, pp. 64-68.
- Filatova A.V., Vypova N.L., Turayev A.S. Development and research of antiallergenic properties of the drug “Fludigel” *Dermatovenereology and Reproductive Health News*, 2014, no. 3, pp. 63-68
- Farmakopeynaya stat'ya 42 Uz-0286-2017 [Pharmacopoeia article 42 Uz-0286-2017]. Developer Institute of Bioorganic Chemistry, Republic of Uzbekistan Sh. I. Salikhov, N.D. Gafurova