

## ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СОЛЮБІЛІЗАТОРА У СКЛАДІ МАЗІ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ

Віта Гриценко, Лариса Бобрицька, Володимир Ковальов, Тетяна Пономаренко,  
Людмила Петровська, Дмитро Солдатов, Тетяна Осолодченко, Ірина Криклива

Національний фармацевтичний університет

### Вступ

Сучасний етап розвитку фармацевтичної науки характеризується інтенсивним удосконаленням методів створення лікарських форм, спрямованих на підвищення ефективності та безпеки терапії. Зміна епідеміологічної ситуації у світі, поширеність вірусних інфекцій, зокрема герпесвірусних, а також збільшення кількості змішаних мікробних уражень зумовлюють потребу у розробці комбінованих препаратів із розширеним спектром фармакологічної дії. Значний науковий інтерес становлять м'які лікарські форми (МЛФ), у структурі яких передбачається поєднання декількох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що забезпечує аддитивний ефект та розширює спектр антимікробної дії [1, 7, 12, 15].

Одним із найбільш розповсюджених противірусних АФІ є ацикловір — синтетичний аналог пуринових нуклеозидів, що проявляє високу селективність до вірусів простого герпесу (ВПГ). Водночас основними недоліками ацикловіру є низька розчинність та обмежена проникність крізь шкіру, що суттєво знижує його біодоступність у складі МЛФ. Іншим перспективним компонентом є мірамістин — катіонний поверхнево-активний антисептик широкого спектра дії, здатний посилювати терапевтичний ефект завдяки вираженій мембранодеструктивній активності щодо вірусів, бактерій та грибів. Вибір мірамістину зумовлений його здатністю нівелювати ризик бактеріальної інфекції (викликаної *Staphylococcus aureus*), яка часто супроводжує герпетичні ерозії. Незважаючи на обмежену трансдермальну проникність четвертинних амонієвих солей, їх присутність у складі мазі забезпечує пролонгований антисептичний ефект на поверхні ураженої шкіри, що є критично важливим для попередження ускладнень.

Поєднання ацикловіру і мірамістину є раціональним щодо лікування змішаних герпесвірусних інфекцій, однак створення стабільної та ефективної мазевої композиції вимагає вирішення низки технологічних завдань [1, 6, 10, 17, 18].

Аналіз фармацевтичного ринку свідчить, що більшість топічних форм ацикловіру (напр., "Зовіракс", "Герпевір") мають обмежену ефективність через високу енергію кристалічної ґратки АФІ, що сповільнює його перехід у розчинений стан. Основним недоліком існуючих мазей є нерівномірна дисперсність діючої речовини, що знижує площу адсорбції. Вибір мірамістину як другого компонента зумовлений його здатністю нівелювати ризик бактеріальної суперінфекції (викликаної *Staphylococcus aureus*), яка часто супроводжує герпетичні ерозії. Незважаючи на обмежену трансдермальну проникність четвертинних амонієвих солей, їх присутність у складі мазі забезпечує пролонгований антисептичний ефект на поверхні ураженої шкіри, що є критично важливим для попередження ускладнень [3, 10, 14].

Солюбілізатори — це поверхнево-активні речовини з дифільною будовою, які здатні підвищувати біодоступність лікарських засобів шляхом покращення їх розчинності, проникності та рівномірності розподілу у дисперсійному середовищі. Вони зменшують міжфазну напругу, сприяють змочуванню та диспергуванню частинок, запобігають агрегації кристалів і можуть розчиняти ліпідні компоненти, що полегшує проникнення активних інгредієнтів через шкіру.

При виборі солюбілізатора необхідно враховувати його механізм дії, токсикологічні характеристики та хімічну сумісність з компонентами лікарської форми. Одним із ключових параметрів є гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ), який визначає співвідношення полярної та неполярної частин молекули. Зниження ГЛБ підвищує рухливість молекул у дисперсійному середовищі та може посилювати вивільнення як гідрофільних, так і гідрофобних речовин [8, 9, 11].

Важливу роль відіграє також концентрація солюбілізатора. У малих концентраціях такі речовини здатні підвищувати проникність мембран та сприяти абсорбції лікарських субстанцій, одночасно збільшуючи розчинність малорозчинних компонентів. У високих концентраціях, навпаки, можливе утворення міцелярних комплексів, що уповільнює вивільнення та абсорбцію активних інгредієнтів.

Таким чином, проблема раціонального підбору солюбілізатора для створення ефективної комбінованої мазі з ацикловіром і мірамістином залишається актуальною як з точки зору фармацевтичної технології, так і з

погляду клінічної доцільності. Враховуючи складність формування структурованої мікросистеми м'якої лікарської форми та необхідність забезпечення високої активності препарату, пошук оптимального солюбілізатора та вивчення його впливу на дисперсність субстанції є важливим етапом фармацевтичної розробки [3, 5, 10, 14].

Важливим завданням також є встановлення оптимальної температури виготовлення, оскільки цей параметр може впливати на ступінь розчинення активних інгредієнтів та стабільність готової лікарської форми. З огляду на це актуальним є експериментальне дослідження процесів диспергування частинок ацикловіру за різних концентрацій солюбілізаторів та температурних режимів, що дає можливість науково обґрунтувати вибір оптимального складу маzewої основи [8, 10, 11, 16].

Дана робота присвячена експериментальному обґрунтуванню вибору солюбілізатора у складі противірусної мазі, що містить ацикловір і мірамістин, шляхом дослідження впливу різних солюбілізаторів та технологічних параметрів на розмір частинок діючих речовин і структурно-реологічні характеристики маzewої композиції. Результати отриманих досліджень мають практичне значення для створення високоефективної м'якої лікарської форми, здатної забезпечити покращене вивільнення та біодоступність АФІ, а також підвищення терапевтичної ефективності під час лікування інфекцій шкіри, спричинених вірусами герпесу.

**Мета роботи** — науково обґрунтувати вибір оптимального солюбілізатора та його концентрації з урахуванням температури виготовлення мазі противірусної дії; дослідити вплив різних солюбілізаторів і температурних режимів на розмір частинок ацикловіру в маzewій основі та встановити їх ефективність у покращенні дисперсності діючої речовини.

### Матеріали та методи

Як об'єкти дослідження було обрано АФІ: ацикловір та мірамістин; солюбілізатори СЦС; гліцерил моностеарат. СЦС (ГЛБ 0,5) застосовують як пом'якшувальну, диспергувальну, емульгувальну та речовину, що підвищує в'язкість. Гліцерил моностеарат (ГЛБ 3,6) використовують як солюбілізатор, емульгатор та стабілізатор [8, 9, 14].

Ацикловір — це білий кристалічний порошок, належить до IV класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК), який характеризується низькою розчинністю у воді (1,62 мг/мл при температурі 22 °С) та спирті, але добре розчиняється у розведених мінеральних кислотах, лугах та диметилсульфоксиді (ДМСО). Низька розчинність у воді зумовлює обмежену біодоступність під час перорального прийому.

Для визначення розміру частинок ацикловіру в маzewій основі застосовували метод мікроскопії. Мікроскопічні дослідження та визначення лінійних розмірів часток зразків виконували на біокулярному лабораторному мікроскопі Granum R-40 серії (моделі R 4002, виробництво Китай) з LED-підсвіткою змінної яскравості, конденсором Аббе (NA 1.25) та коаксіальним механізмом фокусування. Мікроскоп оснащений вбудованою цифровою відеокамерою DCM 310 (3,2 мегапікселі, CMOS-матриця, швидка передача зображення в динаміці через USB 2.0) та набором ахроматичних об'єктивів стандарту DIN: 4×/0.10, 10×/0.25, 40×/0.65 (пружинний). Загальне збільшення становило 40×, 100× та 400× (з ширококутними окулярами WF10×/18 мм). Зображення виводили на екран комп'ютера в реальному часі, фіксували у форматі TIF та обробляли (вимірювання, масштабування) за допомогою спеціалізованого ПЗ TopView версії 3.7, яке забезпечує функції калібрування, корекції кольору та експорту даних.

У роботі досліджували мазі, що містили ацикловір, мірамістин та солюбілізатори:

- спирт цетилстеариловий (СЦС) у концентраціях 1,5 %, 3,0 %, 4,5 %;
  - гліцерил моностеарат у концентраціях 1,5 %, 3,0 %, 4,5 %.
- Зразки виготовляли при температурах 65 °С, 70 °С та 75 °С.

Для визначення розміру частинок ацикловіру використовували метод мікроскопії.

Аналізували вплив концентрації солюбілізатора та температури виготовлення на рівномірність розподілу й розчинення частинок діючої речовини.

З цією метою були виготовлені зразки:

- маzewа основа з ацикловіром (зразок № 1);
- маzewа основа з вмістом ацикловіру та СЦС 1,5 %, 3,0 % та 4,5 % (зразки № 2-4);
- маzewа основа з вмістом ацикловіру та гліцерил моностеарату 1,5 %, 3,0 %, 4,5 % (зразки № 5-7).

Мазь з вмістом ацикловіру, СЦС та розчином мірамістину в ПГ (зразок № 8).

З метою вивчення впливу температурного режиму виготовлення мазі на розчинення частинок ацикловіру дослідження проводили при температурах 65С, 70С та 75С.



Як видно з рисунку 2 а-в, введення солубілізатора СЦС у концентрації 1,5 % значно не впливає на розмір частинок ацикловіру.

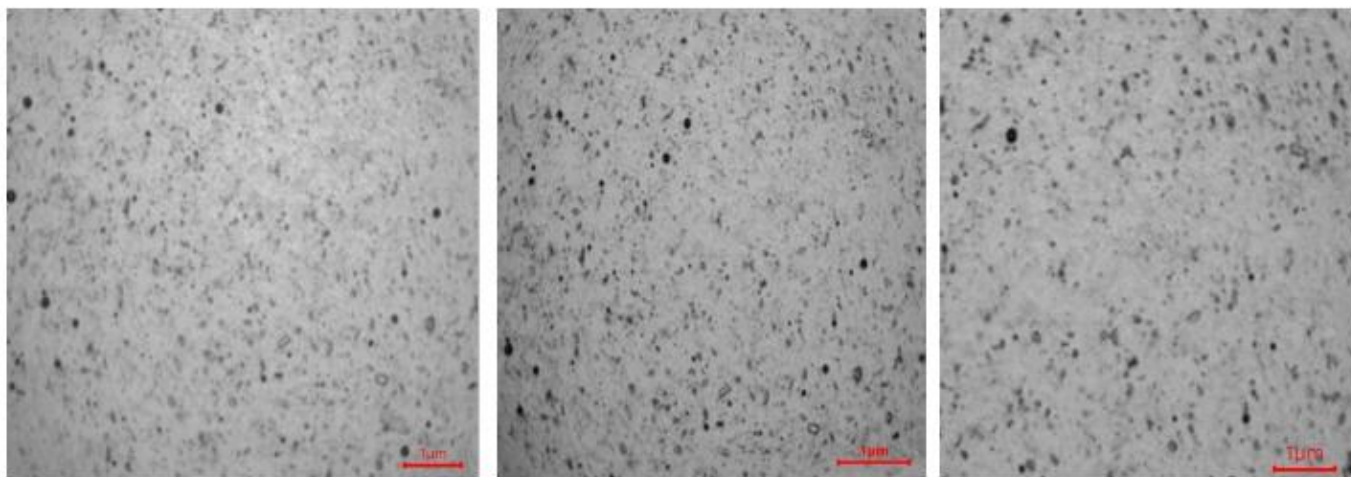


Рис. 3 а

Рис. 3 б

Рис. 3 в

Рис. 3 а-в. Фотографії мазевої основи з ацикловіром та СЦС 3,0 % (зразок № 3) при температурах 65С, 70С, 75С

Як видно з рисунку 3, введення солубілізатора СЦС у концентрації 3,0 % сприяє суттєвому зменшенню розміру частинок досліджуваної субстанції. Розмір частинок коливається від 0,05 до 0,07 мкм. Підвищення температури від 65С до 75С не призводить до суттєвих змін розчинення частинок діючої речовини. При вищенаведених температурах спостерігається рівномірний розподіл частинок ацикловіру в мазевій основі.

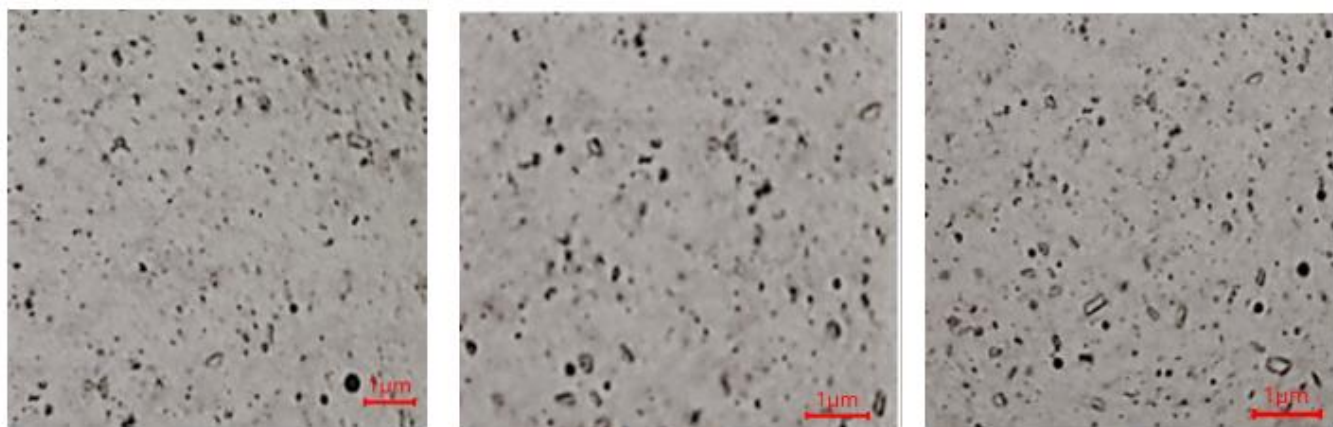


Рис. 4 а

Рис. 4 б

Рис. 4 в

Рис. 4 а-в. Фотографії мазевої основи з ацикловіром та СЦС 4,5 % (зразок № 4) при температурах 65С, 70С, 75С

За результатами подальшого експерименту встановлено, що розмір частинок ацикловіру в мазевій основі з додаванням вищенаведеного солубілізатора у концентрації 4,5 % не призводить до зменшення частинок ацикловіру (рис. 4 а-в).

Наступним етапом нашого експерименту стало вивчення розміру частинок ацикловіру в мазевій основі з додаванням солубілізатора гліцерил моностеарата у концентрації 1,5 %. Результати дослідження наведені на рис. 5.

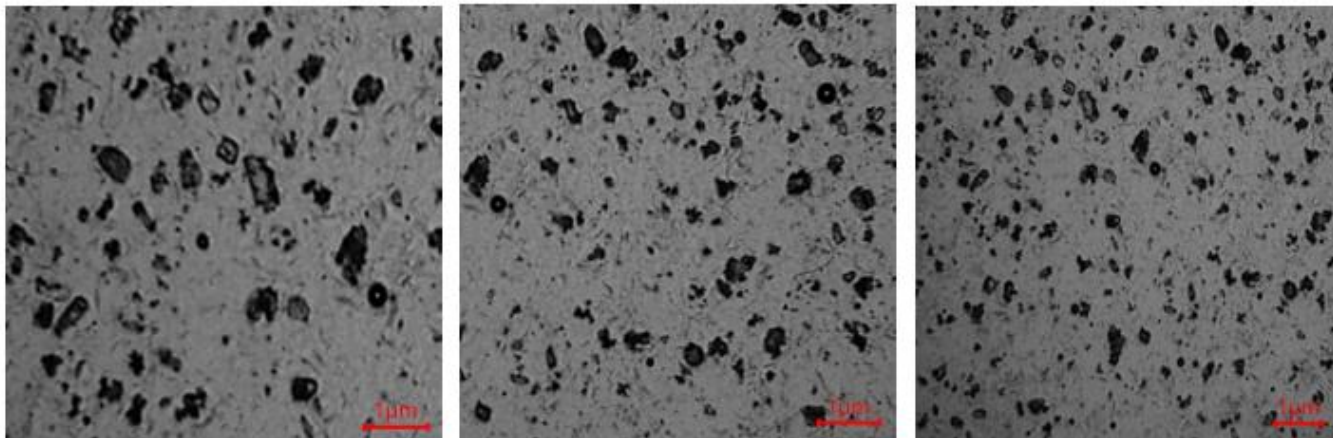


Рис. 5 а

Рис. 5 б

Рис. 5 в

Рис. 5 а-в. Фотографії мазевої основи з ацикловіром та гліцерил моностеаратом 1,5 % (зразок № 5) при температурах 65С, 70С, 75С

За результатами експерименту встановлено, що розмір частинок ацикловіру в мазевій основі з додаванням вищенаведеного солубілізатора у концентрації 1,5 % коливається від 0,7 до 1,3 мкм. Як видно з рисунку, підвищення температури до 75С не впливає на розчинення частинок ацикловіру.

Як видно з рисунку 6 а-в, введення гліцерил моностеарата у концентрації 3,0 % не призводить до суттєвого зменшення частинок ацикловіру (0,8-1,5 мкм).

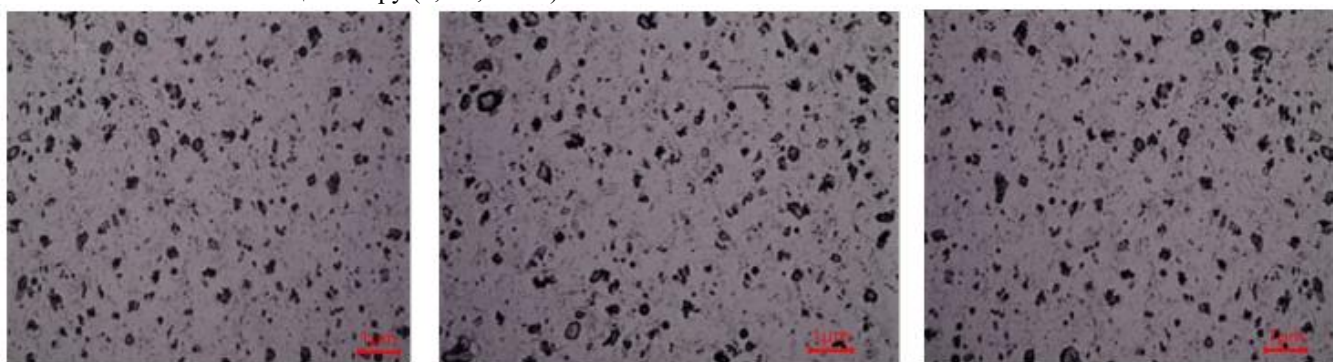


Рис. 6 а

Рис. 6 б

Рис. 6 в

Рис. 6 а-в. Фотографії мазевої основи з ацикловіром та гліцерил моностеаратом 3,0 % (зразок № 6) при температурах 65С, 70С, 75С

На рис. 7 а-в наведені фотографії частинок ацикловіру в мазевій основі № 7 з вмістом гліцерил моностеарата у концентрації 4,5 %. Підвищення концентрації солубілізатора не призводить до зменшення розміру частинок ацикловіру.

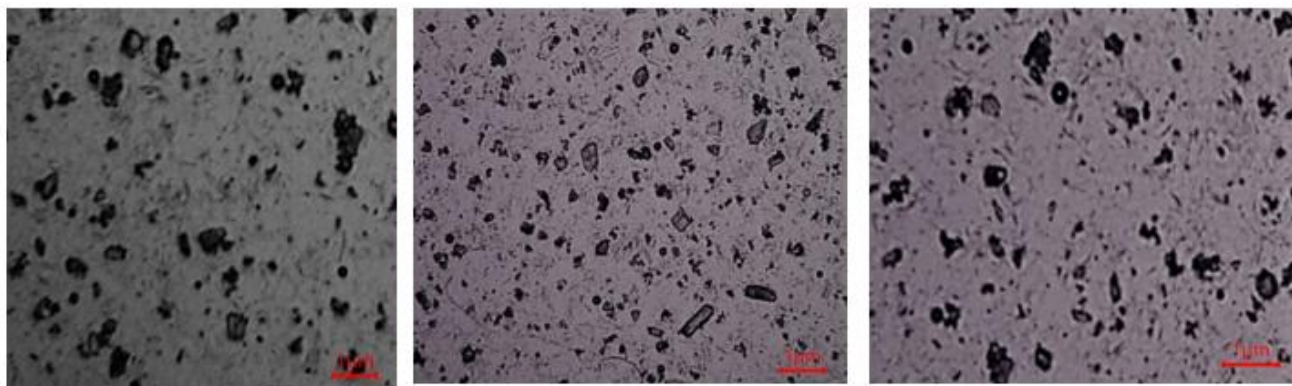


Рис. 7 а

Рис. 7 б

Рис. 7 в

Рис. 7 а-в. Фотографії маzewої основи з ацикловіром та гліцерил моностеаратом 4,5 % (зразок № 7) при температурах 65С, 70С, 75С

Виходячи з одержаних результатів дослідження, введення до складу основи солюбілізатора СЦС у порівнянні з солюбілізатором гліцерил моностеаратом є більш доцільним. Встановлена оптимальна концентрація СЦС – 3,0 %.

Для підтвердження результатів впливу солюбілізатора СЦС на розчинення частинок ацикловіру нами проведені дослідження мазі з вмістом ацикловіру, СЦС 3,0 % та розчином мірамістину в ПГ (зразок № 8). Результати експерименту наведені на рис. 8.

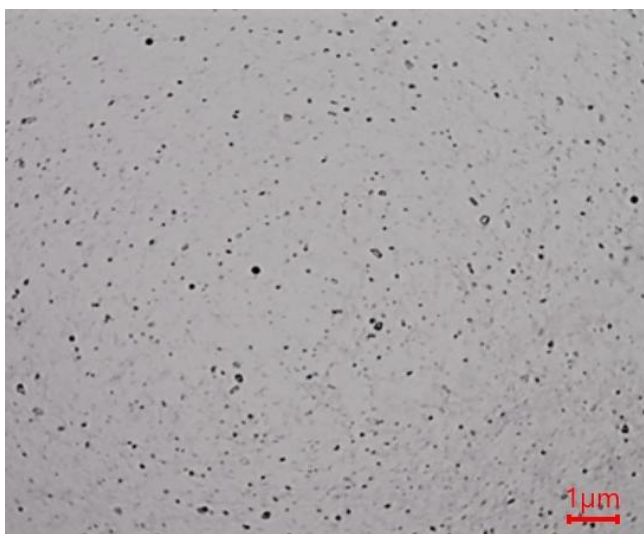


Рис. 8. Фотографія зразка № 8 мазі при температурі 65С

Як видно з рисунку, введення СЦС до МЛФ значно зменшує розмір частинок ацикловіру. З огляду на те, що підвищення температурного режиму виготовлення мазі до 75С не впливає на розчинення частинок ацикловіру, дослідження проводили при температурі 65С.

Результати порівняльного мікроскопічного аналізу підтвердили перевагу застосування солюбілізатора СЦС над гліцерил моностеаратом, оскільки він забезпечує вищий ступінь дисперсності та значне зменшення розміру частинок ацикловіру в мазевій основі. Встановлено, що підвищення температури виготовлення у діапазоні 65–75 °С не чинить суттєвого впливу на процес розчинення та розмір частинок АФІ. На основі отриманих даних

оптимальними параметрами технологічного процесу визначено використання солубілізатора СЦС у концентрації 3,0 % за температурного режиму 65 °С.

#### **Висновки**

1. Проведено аналіз впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості та дисперсність ацикловіру в м'якій лікарській формі. Доведено необхідність введення солубілізаторів для підвищення біодоступності препарату.
2. Методом оптичної мікроскопії встановлено, що використання спирту цетилстеарилового (СЦС) є ефективнішим за гліцерил моностеарат для зменшення розміру часток діючої речовини.
3. Експериментально обґрунтовано оптимальну концентрацію СЦС - 3,0 %, що дозволяє отримати стабільну мазь.
4. Встановлено оптимальний температурний режим виготовлення мазі - 65 °С, який забезпечує належну технологічність процесу та стабільність діючих речовин.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у проведенні подальших біофармацевтичних досліджень для підтвердження ефективності фарм. розробки, вивченні реологічних параметрів отриманої мазі для оптимізації її споживчих властивостей, а також встановленні термінів придатності та стабільності мазі при тривалому зберіганні.

**Фінансування проведених досліджень** за рахунок фізичних осіб.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

#### **Solubilizer choice justification of the antiviral ointment composition**

**Vita Hrytsenko, Larisa Bobrytska, Volodymyr Kovalov, Tetiana Ponomarenko, Liudmyla Petrovska, Dmytro Soldatov, Tetyana Osolodchenko, Iryna Kryklyva**

**Introduction.** Modern pharmacy is aimed at creating highly effective dosage forms with an improved safety profile. The increase in the number of mixed viral and bacterial infections, in particular herpesvirus lesions, necessitates the development of combined drugs with synergistic effects. Optimization of the solubility of hydrophobic APIs is a critical stage in the pharmaceutical development of soft dosage forms. Increasing the degree of dispersion and solubility of active substances in an ointment base ensures the formation of a thermodynamically stable system, which guarantees dosage uniformity, improves release kinetics and increases the bioavailability of the drug. The use of solubilizers, optimization of viscoelastic properties and control of temperature parameters of the technological process provide a significant increase in the efficiency of transport of active substances into the skin and their pharmacological activity [2, 3]. **The aim:** experimental justification of the choice of solubilizer and its concentration to ensure optimal dispersion of acyclovir in the composition of a combined ointment with antiviral and antimicrobial action. **Materials and methods.** The work used APIs of acyclovir and miramistin. Cetyl stearyl alcohol and glycerol monostearate in concentrations from 1.0% to 5.0% were studied as solubilizers. The study of the dispersion of acyclovir particles was carried out by optical microscopy using a Granum R-40 microscope and software for morphometric analysis. **Results and discussion.** It was established that the introduction of solubilizers significantly affects the size of acyclovir particles in the ointment base. The best results were demonstrated by cetyl stearyl alcohol at a concentration of 3.0%. It was proven that increasing the preparation temperature from 65 °C to 75 °C does not have a significant effect on the dissolution of particles, which allows choosing the 65 °C mode as energy-efficient and safe for the stability of the components. **Conclusions.** To ensure a high degree of dispersion of acyclovir in the composition of the ointment, the use of the solubilizer SCS at a concentration of 3.0% at a manufacturing temperature of 65 °C is justified.

**Keywords:** acyclovir; solubilizer; cetyl stearyl alcohol; glyceryl monostearate; ointment; microscopic studies; antiviral ointments; dispersion.

#### **References**

1. Banko A, Danijela Miljanovic, Andja Ćirković. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023 May 1;130:108–25. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.036
2. Bobrytska L. , Zlagoda V. , Hrytsenko V. , Petrovska L. , Osolodchenko T. , Kryklyva I. . Study of antimicrobial properties of pharmaceutical medication in the ointment form for treatment of mixed skin infections. *Annals of Mechnikov's Institute*, 2025. (2), 44–49. DOI: 10.5281/zenodo.15662782

3. Hoang Vu Dang, Hung Tran Huu, Minh H. Investigating the influence of excipient batch variation on the structure, consistency and physical stability of polysorbate 60-based topical vehicles. *International Journal of Cosmetic Science*. 2021 Nov 12;43(6):715–28. DOI: 10.1111/ics.12747
4. Kim K, Choe S, Je JY, Hwang MJ, Lee Y, Kim DH, et al. Characterizations and controlled drug release behavior of acyclovir-loaded starch-based microneedles patches for transdermal herpes simplex virus therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2026 May;261:115430. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2026.115430
5. Latha K. Formulation and Evaluation of Gliclazide Tablet Loaded with Nano Sponges. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021 Apr 2;13(02). DOI: 10.31858/0975-8453.13.3.225-228
6. Lopez-Vidal L, Juskaite K, Fandino O, G. Fuster M, Sangalli M, Adhami M, et al. 3D-printed acyclovir nanocrystals: An advanced approach to herpes simplex treatment. *Applied Materials Today*. 2025 Jun;44:102695. DOI: 10.1016/j.apmt.2025.102695
7. Luis, Moreno E, Nekane Martín-Arbella, Ojer P, Izquierdo C, González C, et al. Bioadhesive gel containing 5 % acyclovir for the treatment of herpes labialis: Preclinical development. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024 Aug 10;100:106055–5. DOI: j.jddst.2024.106055
8. Mohammed YH, Namjoshi SN, Telaprolu KC, Jung N, Shewan HM, Stokes JR, et al. Impact of Different Packaging Configurations on A Topical Cream Product. *Pharmaceutical Research*. 2024 Sep 30;41(10):2043–56. DOI: 10.1007/s11095-024-03772-5
9. Namjoshi SN, Telaprolu KC, Grice JE, Benson HAE, Raney SG, Roberts MS, et al. Effect of “In Use” Administration on Topical Product Metamorphosis and Skin Permeation of Acyclovir Creams: Implications for Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*. 2024 Dec;41(12):2391–401. DOI: 10.1007/s11095-024-03797-w
10. Parmar N, Sharma R, Patel J, Khan S, Patel R. Formulation and evaluation studies of valacyclovir topical gel for antiviral activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*. 2022 Oct 30;7(10):97–118. DOI: 10.47760/ijpsm.2022.v07i10.006
11. Prathyusha D., Samatha V, Ashok D, Ramya C, Navya K, Harini P, et al. Formulation and evaluation of antiviral topical gel. *Journal For Innovative Development in Pharmaceutical and Technical Science (JIDPTS)* . 2025 [cited 2026 Feb 13];(8). <https://jidps.com/wp-content/uploads/FORMULATION-AND-EVALUATION-OF-ANTIVIRAL-TOPICAL-GEL.pdf>
12. Priyanka MM, Ujwala SA, Kalyani SM, Desai N. In situ Gels of Acyclovir Nanoemulsions for Improved Delivery to the Eye. *Drug Delivery Letters*. 2021 Sep;11(3):265–73. DOI: 10.2174/2210303111666210812160624
13. Reddy AN, Maddilety MG, DR B V Ramana, Sultana SN. A Comparison of the Physicochemical Properties and Usability of Acyclovir Ointments. *Rigeo* . 2024 [cited 2026 Feb 13];14(3):48–55. <https://rigeo.org/menu-script/index.php/rigeo/article/view/2941>
14. Ribelato EV, Wouk J, Celestino GG, Rodrigues BCD, Darido MLG, Barboza MGL, et al. Topical formulations containing *Trichilia catigua* extract as therapeutic options for a genital and an acyclovir-resistant strain of herpes recurrent infection. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2023 Jun 20;54(3):1501–11. DOI: 10.1007/s42770-023-01027-w
15. Serrero MC, Paludan SR. Restriction factors regulating human herpesvirus infections. *Trends in immunology* . 2024 Sep;45(9):662–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39198098/>
16. Sharma G, Kaur B, Thakur K, Mahajan A, Amarji B, Singh MP, et al. Pluronic F127-tailored lecithin organogel of acyclovir: preclinical evidence of antiviral activity using BALB/c murine model of cutaneous HSV-1 infection. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021 Jan 23;12(1):213–28. DOI: s13346-021-00899-5
17. Venkatesh Chandrakala. Design and development of acyclovir micro sponges. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* . 2022 [cited 2026 Feb 13];1601. DOI:10.20959/wjpps20223-21482
18. Bobrytska L, Zlagoda V, Hrytsenko V, Petrovska L, Osolodchenko T, Kryklyva I. Study of the antimicrobial properties of a pharmaceutical formulation in the form of an ointment for the treatment of mixed skin infections. *AMI*. 2025;(2):44-9. <https://journals.uran.ua/ami/article/view/332696>