

УДК 615.454.1:615.262

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61442

## РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ ЛОПУХА ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ

© С. В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н. О. Ніколайчук, В. В. Шматенко

**Мета.** Провести дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми для застосування в дерматології, що містить густий екстракт лопуха.

**Методи.** Для оцінки біодоступності модельних зразків м'яких лікарських форм досліджували *in vitro* вивільнення флавоноїдів методом діалізу через напівпроникну мембрану та методом дифузії в 6 % желатиновий гель. Структурно-механічні властивості розробленого гелю визначали за допомогою ротаційного віскозиметру «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) з коаксіальними циліндрами CC27/S-SN29766.

**Результати.** Найбільш повне вивільнення флавоноїдів спостерігається із модельного зразка гелю на основі гідроксиметилцелюлози. Структурно-механічні показники гелевої основи довели наявність неньютонівського типу течії з пластичними та тиксотропними властивостями розробленого лікарського засобу. Розраховані значення механічної стабільності дозволяють прогнозувати стабільність при гомогенізації та зберіганні готового лікарського засобу.

**Висновки.** Розроблено склад, технологію та визначено біофармацевтичні показники гелю з екстрактом лопуха на основі гідроксиметилцелюлози

**Ключові слова:** екстракт листя лопуха, гель, гідроксиметилцелюлоза, структурно-механічні властивості, вивільнення, флавоноїди

**Aim.** To carry out research on development of composition of the soft dosage form with burdock thick extract for dermatological application.

**Methods.** For the bioavailability estimation of the soft dosage forms model samples, *in vitro* release of flavonoids has been studied by the methods of dialysis across semi-permeable membranes and diffusion in 6% gelatin gel. Structural and mechanical properties of the developed gel has been studied by using rotational viscometer «Rheolab QC» («Anton Paar», Austria) with coaxial cylinders CC27/S-SN29766.

**Results.** It has been shown that the hydroxymethyl cellulose-based gel model sample had the highest release of flavonoids. The structural and mechanical properties of the gel base proved the presence of a non-Newtonian flow type with plastic and thixotropic properties of the developed remedy. The calculated mechanical stability value allows predict stability at homogenization and storage of the medicinal product.

**Conclusion.** The composition and technology of the hydroxymethyl cellulose-based gel with burdock extract have been developed, as well as its biopharmaceutical parameters have been determined

**Keywords:** burdock leaves extract, gel, hydroxymethyl cellulose, structural and mechanical properties, release, flavonoids

### 1. Вступ

Лікарські засоби м'якої консистенції (мазі, гелі, пасти, креми) є складними системами, що містять основу і активні компоненти. Правильно підібрана основа забезпечує необхідну швидкість і повноту вивільнення лікарських субстанцій, надає необхідну форму, комфортність при застосуванні і стабільність при зберіганні препарату. Тому одним з найважливіших етапів при створенні м'яких лікарських засобів є вибір основи і вивчення біофармацевтичних, структурно-механічних, фізико-хімічних і технологічних властивостей різних складів лікарських засобів і впливу на реологічну поведінку основи активних фармацевтичних інгредієнтів.

### 2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Стрімкий розвиток цивілізації, погіршення екологічного стану навколишнього середовища призводять до росту алергічних захворювань. Проведені в

ряді районів країни дослідження показали, що в великих промислових центрах алергічними хворобами страждає від 10 до 20 % населення, а в сільській місцевості – всього 2–4 %. У закордонних країнах в середньому 10–20 % населення мають дану патологію, а розповсюдженість деяких алергічних нозологій досягає 80 % [1–4]. Для вирішення поставлених задач дослідники і практичні хірурги все частіше звертають увагу на лікарські препарати природного походження, що містять значну кількість біологічно активних сполук, частина яких має репаративну та протизапальну активність [5].

На сучасному етапі розвитку медицини вченими запропоновано значну кількість методів, способів, препаратів для лікування запального та інфекційно-алергічного процесу в рані. Проте високий відсоток інфекційних ускладнень у пацієнтів, розвиток резистентності мікроорганізмів до існуючих препаратів, зниження загальної та місцевої імунної реакції організму вимагають подальшого вивчення, розробки й удосконалення методів лікування вищенаведених патологій.

**3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор**

Розробкою та впровадженням м'яких лікарських форм, в тому числі і гелів займалися вітчизняні науковці М. І. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. І. Чусов, Л. Л. Давтян, В. В. Гладишев, О. І. Тихонов, О. А. Рубан, Т. Г. Ярних, І. І. Баранова та ін. У попередніх дослідженнях нами було досліджено умови одержання густого екстракту листя лопуха для розробки м'яких лікарських форм з протизапальною, антимікробною та репаративною активністю [6–9].

**4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття**

На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує достатньо широкий асортимент м'яких лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва, в тому числі і гелів для застосування у дерматологічній практиці. Проте, на жаль, майже відсутні гелі, що містять в якості активних фармацевтичних інгредієнтів біологічно активні сполуки рослинного походження. Тому, розробка лікарського засобу з густим екстрактом лопуха вітчизняного виробництва є достатньо актуальною проблемою сучасної фармації та медицини.

**5. Формулювання цілей (завдання) статті**

У зв'язку з вищевикладеним нами були проведені дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми для застосування в дерматології, що містить густий екстракт лопуха.

**6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів**

Об'єктами дослідження були прописи мазей. Активним фармацевтичним інгредієнтом був обраний гус-

тий екстракт лопуха, одержаний на кафедрі промислової фармації НФаУ, який виявляє протизапальні, ранозагоювальні та протиалергічні властивості [6–8].

Біодоступність одержаних зразків досліджували *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану та методом дифузії в гель. Для дослідження біодоступності діючих речовин методом діалізу використовували прилад, який складається із скляного циліндру, закритого кришкою, в якому закріплений полий циліндр із внутрішнім діаметром 30 мм. Дном циліндру слугує мембрана із інертного пористого целюлозного матеріалу Suprophan Type 150 pm. На внутрішню поверхню мембрани наносили 10 г мазі, циліндр опускали в зовнішній циліндр, що містив 50 мл води очищеної. Прилад вміщували в термостат (37±0,5 °C). Відбір проб діалізату (в мл) проводили через 30 хвилин. Вміст флавоноїдів у відібраних пробах визначали методом спектрофотометрії.

Визначення біодоступності методом дифузії в гель проводили наступним чином: приготований 6 % желатиновий гель в кількості 20 мл розливали в чашки Петрі. В якості реактиву використовували заліза (III) хлорид. Через 24 години в гелі, що сформувався, вирізали диски (d~8 мм), в які поміщали зразки мазей (~0,15 г). Ступінь вивільнення речовини фіксували через 24 години за радіусом забарвленої зони. Для одержання кількісних характеристик біодоступності забарвлені зони вирізали і за допомогою спектрофотометричного методу визначали в них вміст флавоноїдів.

При розробці технології одержання гелю густого екстракту лопуха були проведені дослідження з вибору допоміжних речовин та визначення біофармацевтичних показників лікарського засобу.

В якості носіїв нами були використані традиційні та сучасні основи та допоміжні речовини, які найбільш часто використовуються у фармацевтичній практиці при виготовленні мазей та гелів (табл. 1).

Таблиця 1

Склади мазевих основ

Компоненти	Номери основ / вміст компонентів, г									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Екстракт лопуха густий	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Натрій-КМЦ	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гліцерин	10	7,5	–	–	–	15	–	15	–	5
Твін-80	1	–	–	2,5	2	2	–	–	–	–
Метилцелюлоза	–	5	–	–	–	–	–	–	–	–
Пропіленгліколь	–	7,5	–	40	–	–	–	–	10	–
Поліетиленоксид-400	–	–	35	15	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид-1500	–	–	60	10	–	–	–	–	–	–
Проксанол-268	–	–	–	20	–	–	–	–	–	–
Олія соняшникова	–	–	–	–	15	–	–	15	–	–
Моногліцериди дистильовані	–	–	–	–	4	8	–	5	–	–
Емульгатор № 1	–	–	–	–	7,5	–	–	5	–	–
Масло вазелінове	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
Віск емульсійний	–	–	–	–	–	6	–	–	–	–
Вазелін	–	–	–	–	–	–	25	–	–	–
Ланолін	–	–	–	–	–	–	60	–	–	–
Парафін	–	–	–	–	–	–	10	–	–	–
Віск бджолиний	–	–	–	–	–	–	–	3	–	–
Гідроксиметилцелюлоза	–	–	–	–	–	–	–	–	2	–
Карбопол-940	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,75
Р-н натрію гідроксиду 10 %	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5
Вода очищена до	100	100	–	100	100	100	–	100	100	100

Зразки мазей готували за стандартними технологічними схемами у відповідності до вимог Державної фармакопеї [10]. Густий екстракт лопуха в мазеві основі вводили в кількості 5 %. Для мазей на емульсійній основі перевіряли агрегативну стійкість шляхом центрифугування (5 хв., 6000 об/хв.). Мазь вважали стійкою, якщо після центрифугування не спостерігалось її розшарування.

Виявлено, що композиції за прописами № 1 і № 10 не витримують випробування і розшаровуються з випаданням осаду. Також у композиції № 10 після приготування спостерігалася зміна кольору, що вка-

зує на взаємодію густого екстракту з основою-носієм. В усіх інших досліджених композиціях розшарування не спостерігалось навіть в умовах підвищеної температури і центрифугування.

З метою вибору оптимального складу маzewої основи були проведені біофармацевтичні дослідження *in vitro* методом діалізу та методом дифузії в 6 % желатиновий гель з наступною порівняльною оцінкою динаміки вивільнення діючих речовин. В одержаних діалізатах визначали вміст флавоноїдів, за кількістю яких стандартизується густий екстракт лопуха (табл. 2).

Таблиця 2

Вивільнення флавоноїдів (%) з мазевих носіїв (інтервал 30 хв.)

Номер основи, відповідно до табл. 1	Номери випробувань			Середнє
	1	2	3	
1	75,5	68,0	72,5	72,03±6,13
2	3,0	4,0	5,0	4,00±1,60
3	68,0	75,5	68,0	70,50±6,95
4	45,3	52,9	45,3	47,83±7,04
5	90,6	83,1	89,1	87,60±6,37
6	90,6	89,1	90,6	90,10±1,39
7	58,9	60,4	60,4	59,90±1,39
8	45,3	60,4	52,9	52,87±12,12
9	90,6	89,1	87,6	89,10±2,70

Виходячи з отриманих даних, для подальших досліджень відібрані композиції з густим екстрактом лопуха на емульсійних основах за прописами № 6 та № 5, та на гелевій основі № 9, між результатами вивільнення лікарської речовини з яких відсутня статистична відмінність.

При дослідженні біодоступності методом дифузії в 6 % желатиновий гель через 24 години встановлювали ступінь вивільнення речовини із зразків мазей за радіусом забарвленої зони та вмістом флавоноїдів. Результати вивільнення наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Вивільнення флавоноїдів із мазевих основ в желатиновий гель

Показник	Основа № 5	Основа № 6	Основа № 9
Радіус забарвлених зон, мм	4,03±0,01	2,07±0,03	5,47±0,01
Вміст флавоноїдів, %	1,23±0,02	1,86±0,02	3,43±0,05

Як видно з таблиці динаміка вивільнення екстракту в желатиновий гель із різних мазевих основ варіює в межах від 2 до 5,5 мм. Найбільш повне вивільнення спостерігається із основ № 9, № 5 та № 6 (в порядку зменшення). Кількісний вміст флавоноїдів знаходиться в межах від 1,23 до 3,43 %, при цьому найбільш повне вивільнення відбувається із зразків на основі гідроксиметилцелюлози (основа № 9).

Необхідно зазначити, що одержані результати дослідження біодоступності *in vitro* методом діалізу та дифузії в 6 % желатиновий гель співвідставні між собою.

Мазеві основи № 5 та № 6 демонструють позитивні результати біодоступності, але за вивільненням діючих речовин поступаються гелевій основі № 9, тому в подальшому ці основи нами не досліджувались.

Таким чином, проведені дослідження дозволили виділити оптимальний склад лікарського засобу для зовнішнього застосування, що містить густий екстракт лопуха на основі гідроксиметилцелюлози.

Наступним етапом дослідження було встановлення структурно-механічних властивостей розроб-

леного гелю. Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметру «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) с коаксіальними циліндрами CC27/S-SN29766.

Наважку зразка близько 17,0±0,5 г поміщали в емність зовнішнього циліндра, встановлювали необхідну температуру та термостатували – 20 хв. За допомогою програмного забезпечення встановлювали умови досліду: градієнт швидкості зсуву (від 0,1 до 350 с<sup>-1</sup>), кількість точок досліду (35) на кривій течії зразка та тривалість виміру в кожній точці (1 сек).

Ротаційний віскозиметр дозволяє вимірювати дотичну напругу зсуву ( $\tau$ ) в інтервалі 0,5–3,0·10<sup>4</sup> Па, градієнт швидкості зсуву ( $D\dot{\gamma}$  с<sup>-1</sup>) від 0,1 до 4000 с<sup>-1</sup>, в'язкість ( $\eta$ ) – від 1 до 106 Па·с.

Для більш повного вивчення гелевих зразків були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1.

Значення МС визначали як відношення величини граничної напруги зсуву до руйнування ( $\tau_1$ ) до величини граничної напруги після руйнування ( $\tau_2$ ), при певних швидкостях зсуву, за формулою:

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2}$$

Результати дослідження розробленого гелю наведені на рис. 1, й дозволяють оцінити структурно-механічну поведінку лікарського засобу. Гель відноситься до структурованих систем с певною плинніс-

тю. Дана напруга зсуву характеризує напругу структури зовнішньому руйнівному зусиллю (швидкості зсуву) при досягненні якого система поводить себе як тверде тіло. На практиці данні значення дозволяють охарактеризувати процес екструзії, який для всіх зразків дещо затруднений при 20 °С, тобто вимагає прикладання певних зусиль.

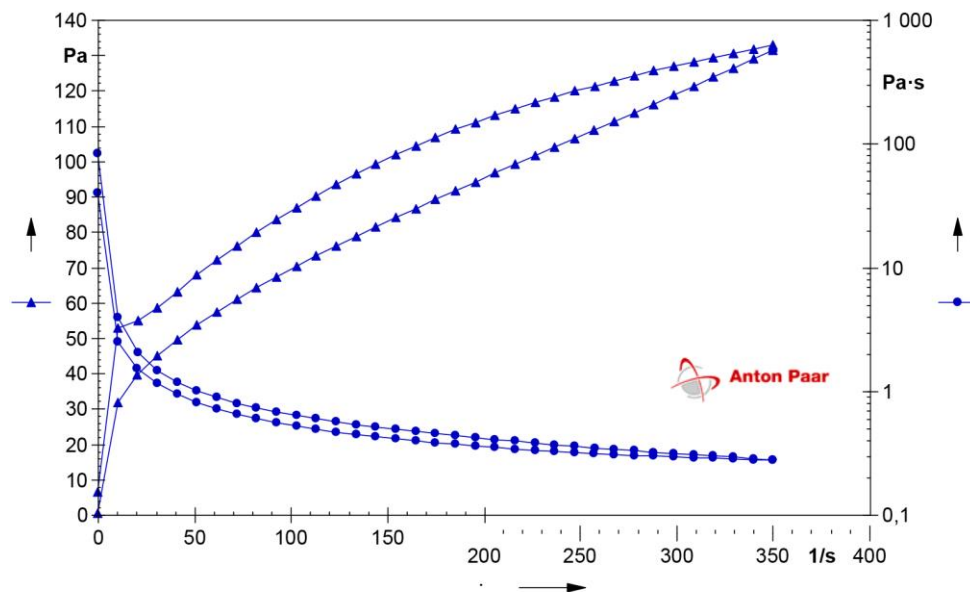


Рис. 1. Повна програма течії гелю з екстрактом лопуха

Результатами дослідження встановлено, що гель має незначну межу плинності (до 100 Па), для течії йому достатньо незначного зусилля, щоб привести структуровану систему до руйнування. Володіючи такою межею плинності, дана система характеризується псевдопластичним типом течії, що дозволяє стверджувати, про високу екструзійну здатність.

Розрахована площа петлі гистерезису (4762,5 Па/с) визначається як достатня, що дозволяє прогнозувати поведінку гелю після його виготовлення на стадії фасування в туби. Значення механічної стабільності гелю не перевищує значення 1,19, що вказує на той факт, що в структурі лікарського засобу представлені лише коагуляційні зв'язки, які забезпечують повну зворотність деформацій після зняття напруги та збереження реологічних властивостей у процесі зберігання.

**7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку**

Розроблено склад гелю протизапальної та протиалергічної дії з густим екстрактом лопуха. Визначено біофармацевтичні показники запропонованого складу лікарського засобу. Досліджено реологічні властивості модельних мазевих основ. Встановлено, що гелева основа забезпечує лікарському засобу неньютонівський тип течії з пластичними властивостями і надає тиксотропні властивості. Розраховане значення механічної стабільності дозволяє прогнозувати стабільність при гомогенізації та зберіганні. Одержані дані

будуть використані у подальшому при остаточній розробці лікарського препарату гелевої форми випуску.

**Література**

1. Даутов, Ф. Ф. Аллергическая заболеваемость детского населения города с развитой нефтехимической промышленностью [Текст] / Ф. Ф. Даутов, Р. Ф. Хакимова, Н. З. Юсупова и др. // Гигиена и санитария. – 2009. – № 3. – С. 54–57.
2. Мавлянов, И. Р. Аллергические осложнения на лекарства и сезонная характеристика их встречаемости [Текст] / И. Р. Мавлянов, А. Ш. Касымов, З. И. Мавлянов, Н. М. Каримова и др. // Вестник восстановительной медицины. Диагностика. Оздоровление. Реабилитация: орган Ассоциации специалистов восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С. 68–71.
3. Dorner, T. Epidemiology of allergies in Austria. Results of the first Austrian allergy report [Text] / T. Dorner, K. Lawrence, A. Rieder, M. Kunz // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2007. – Vol. 157, Issue 11-12. – P. 235–242. doi: 10.1007/s10354-007-0419-5
4. Garn, H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis [Text] / H. Garn, H. Renz // Immunobiology. – 2007. – Vol. 212, Issue 6. – P. 441–452. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.006
5. Бутко, Я. А. Фармакокоррекция раневого процесса [Текст] / Я. А. Бутко // Провизор. – 2007. – № 15. – С. 26–32.
6. Гладух, С. В. Вибір основи при створенні мазі з густим екстрактом листя лопуха [Текст]: наук.-практ. конф. / С. В. Гладух, А. М. Сеги. – К., 2015. – С. 122–125.
7. Сеги, А. М. Изучение процесса экстракции листьев лопуха [Текст]: науч.-практ. конф. / А. М. Сеги, Н. А. Николайчук. – Владикавказ, 2015. – С. 233–236.
8. Сеги, А. М. Получение экстракта листьев лопуха [Текст] / А. М. Сеги, Н. А. Николайчук // Рецепт. – 2015. – № 6 (104). – С. 59–63.

9. Gladukh, Ie. V. The study of pharmacotechnological parameters of burdock (*Arctium lappa*) leaves [Text] / Ie. V. Gladukh, A. M. Seguy // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 8, Issue 1. – P. 260–264. – Available at: <http://jocpr.com/vol8-iss1-2016/JCPR-2016-8-1-260-264.pdf>

10. Державна Фармакопея України [Текст]. – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид; доп. 2. – Х.: ПІРЕГ, 2008. – С. 85–101.

#### References

1. Dautov, F. F., Hakimova, R. F., Jusupova, N. Z. et. al (2009). Allergicheskaja zaboлеваemost' detskogo naselenija goroda s razvitoj neftehimicheskoj promyshlennost'ju. Gigiena i sanitarija, 3, 54–57.

2. Mavljanov, I. R., A. Kasymov, Sh., Mavljanov, Z. I., Karimova, N. M. et. al (2010). Allergicheskie oslozhenija na lekarstva i sezonnaja harakteristika ih vstrechaemosti. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. Diagnostika. Ozdorovlenie. Reabilitacija: organ Asociacii specialistov vosstanovitel'noj mediciny, 5, 68–71.

3. Dorner, T., Lawrence, K., Rieder, A., Kunze, M. (2007). Epidemiology of allergies in Austria. Results of the first

Austrian Allergy Report. Wiener Medizinische Wochenschrift, 157 (11-12), 235–242. doi: 10.1007/s10354-007-0419-5

4. Garn, H., Renz, H. (2007). Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. Immunobiology, 212 (6), 441–452. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.006

5. Butko, Ja. A. (2007). Farmakokorrekcija ranevogo processa. Provizor, 15, 26–32.

6. Gladuh, Je. V., Segi, A. M. (2015). Vybir osnovy pry stvorenni mazi z gustym ekstraktom lystja lopuha. Kyiv, 122–125.

7. Segi, A. M., Nikolajchuk, N. A. (2015). Izuchenie processa jekstrakcii list'ev lopuha. Vladikavkaz, 233–236.

8. Segi, A. M., Nikolajchuk, N. A. (2015). Poluchenie jekstrakta list'ev lopuha. Recept, 6 (104), 59–63.

9. Gladukh, Ie. V., Seguy, A. M. (2016). The study of pharmacotechnological parameters of burdock (*Arctium lappa*) leaves. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 8 (1), 260–264. Available at: <http://jocpr.com/vol8-iss1-2016/JCPR-2016-8-1-260-264.pdf>

10. Derzhavna Farmakopeja Ukrainy (2008). Derzhavne pidpryjemstvo «Naukovo-ekspertnyj farmakopejnyj centr». Kharkiv: RIREG, 85–101.

*Дата надходження рукопису 14.01.2016*

**Гладух Євгеній Володимирович**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

E-mail: glad\_e@i.ua

**Сегі Анан Марсель**, аспірант, кафедра промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Ніколайчук Ніна Олексіївна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Шматенко Вікторія Валентинівна**, кафедра військової фармації, доцент, Українська військово-медична академія, вул. Мельникова, 24, м. Київ, Україна, 04655