

УДК 615.014.22:615.454.1:615.451.16:582.711.714.714:582.782.2:615.246.2

ОЦІНКА ОДНОРІДНОСТІ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ АЙВИ Й ШРОТУ ВИНОГРАДУ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕТИЛСИЛОКСАНУ З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ

© В. С. Буцька, О. В. Кузнєцова, О. Г. Тимченко, Т. В. Джан

Мета. Оптимізування технології отримання гелю з екстрактами листя айви й шроту винограду на основі поліметилсилоксану для отримання якісного лікарського препарату з оптимальним терміном зберігання.

Методи. Застосовувалися фармако-технологічні (вивчення розміру часток методом мікроскопії), фізико-хімічні методи дослідження.

Результати. Охарактеризовані технологічні параметри приготування гелів. За результатами проведених досліджень обрано технологію отримання гелю з екстрактами листя айви і шроту винограду на основі поліметилсилоксану. За допомогою мікроскопічного методу аналізу структури гелю отримані мікроскопічні фотографії досліджуваних зразків гелів. Сам гель має структуру вільноствореної жорсткої матриці, побудованої за рахунок процесу поліконденсації метилсилантріола та силоксанових зв'язків між атомами кремнію. Експериментом доведено, що структура готового лікарського препарату з екстрактами листя айви і шроту винограду на основі поліметилсилоксану, приготованого при температурі 60 °С і швидкістю перемішування 1500 об/хв. складається з рівномірно розподілених мікрочастинок, майже однакової форми і більш щільно прилягаючих один до одного. Вибрані технологічні режими характеризуються вищою впорядкованістю мікроструктури в порівнянні з їх аналогами при використанні інших технологічних параметрів. Зразки гелів мають задовільні значення фізико-хімічних показників.

Висновки. Визначені та обґрунтовані технологічні параметри приготування гелю з екстрактами листя айви і шроту винограду на основі поліметилсилоксану

Ключові слова: технологія, гель, екстракти, айва, шрот винограду, температурні режими, перемішування, мікроскопія

Aim. To optimize technology of gel on Polimetilsiloxan basis containing extracts of Quince leaves and Grapes waste products for high quality drug with optimal shelf life creation.

Methods. Pharmaceutical technology (particles size study by microscopy), physical and chemical methods were used.

Results. Technological parameters of gel preparation were described. Technology of gel on Polimetilsiloxan basis containing extracts of Quince leaves and Grapes waste products was chosen by research results. Microscopy pictures of the studied gel samples were obtained using microscopy analysis of the gel structure. The gel has a structure of free created rigid matrix, built after polycondensation processes of methyl silantrirole and siloxane bounds between silicon atoms. It has been experimentally proven that the structure of the finished drug on Polimetilsiloxan basis containing extracts of Quince leaves and Grapes waste products, prepared at temperature of 60 °C and mixing speed 1500 rpm, consists on equally distributed microparticles having almost identical form and adjacent to each other more tightly. The chosen technological modes are characterized by better microstructure ordering compared to their analogues at using other process parameters. Gel samples have satisfactory values of physical and chemical parameters.

Conclusion. Technological parameters for obtaining of gel on Polimetilsiloxan basis containing extracts of Quince leaves and Grapes waste products were determined and substantiated

Keywords: technology, gel, extracts, Quince, Grapes waste products, temperature modes, mixing, microscopy

1. Вступ

У сучасній медичній практиці для лікування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) досить часто використовують препарати синтетичного походження. Використання же останніх не завжди доцільно. Однак, слід зазначити, що попит та потреба у ЛЗ з рослинної сировини залишаються дуже високими. Це пов'язано з низкою їх переваг: низька токсичність або відсутність такої, тривале використання, доступність тощо. Асортимент формується переважно за рахунок імпорتنих препаратів [1]. Впровадження же вітчизняних лікарських препаратів на фармацевтичний ринок не можливе без застосування інноваційних розробок та сучасних фармацевтичних технологій. І тому розробка складу лікарського інноваційного

препарату, а особливо досконала технологія виготовлення є однією з актуальніших завдань. А також одна з основних вимог, на яку треба звертати увагу: основа повинна забезпечити однорідність лікарського препарату та його стабільність при зберіганні [2].

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

Лікарські препарати рослинного походження, останнім часом, дуже зацікавили вітчизняного виробника. Так, як вони мають ряд переваг перед синтетичними ЛЗ: широкий спектр їх біологічних ефектів, взаємозамінність рослин, «м'яка» терапевтична дія, а також виробництво їх є більш доступним, економіч-

ним та менш токсичним. Пошук нової рослинної сировини та створення ефективних фітопрепаратів досі актуально.

Фітопрепарати при їх раціональному використанні не викликають побічних реакцій та звикання, добре переносяться пацієнтами, дають стійкий клінічний ефект, доповнюють сучасну фармакотерапію, та широко застосовуються у всьому світі [2].

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

Серед вітчизняних фітозасобів для лікування і профілактики ШКТ розповсюдженими лікарськими формами є тверді та рідкі лікарські засоби. Враховуючи вищенаведене доцільною стала розробка вітчизняного лікарського дозованого фітозасобу у формі гелю. Гель, м'яко розподіляється по слизовій, безпосередньо діє на проблемну ділянку шлунка та кишечника, на відміну від препаратів у твердій формі (таблетки) має перевагу при ковтанні [3, 4].

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

При розробці технології лікарських препаратів, особливо м'яких лікарських форм – гелів для перорального застосування, важливим фактором є

ступінь дисперсності інгредієнтів, спосіб їх введення в основу. Дані параметри впливають на консистенцію, однорідність, реологічні властивості, стабільність при зберіганні і терапевтичну активність (біодоступність) препарату [2, 3, 5].

5. Формулювання мети (задач) статті

Метою роботи є оптимізування технології отримання гелю на основі поліметилсилоксану з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) рослинного походження густими екстрактами листя айви і шроту винограду для оцінки фізико-хімічних даних, що дозволять забезпечити однорідність, біодоступність та стабільність якісного препарату.

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

У попередніх роботах [1, 6], було доведено протівиразкова активність екстракту листя айви довгастої [6], та встановлено модифікуючий вплив екстракту шроту темних сортів винограду на морфофункціональні характеристики ембріональних клітин *in vitro*, що проявляється в активізації їхньої мітотичної та функціональної активності [1], тому, обраний склад гелю має високу фармакобіологічну ефективність. Вивчений склад гелю представлений у табл. 1.

Таблиця 1

Оптимальний склад фітогелю

| № | Назва інгредієнтів | Масова частка, % |
|---|--------------------------|------------------|
| 1 | Екстракт листя айви | 30,00 |
| 2 | Екстракт шроту винограду | 2,00 |
| 3 | Екстракт стевії | 1,00 |
| 4 | Вода очищена | 50,35 |
| 5 | Камідь ксантанова | 0,50 |
| 6 | Сорбінова кислота | 0,15 |
| 7 | Поліметилсилоксан | 16,00 |

За даними літературних джерел [2, 7, 8] температурні режими, а саме інтенсивність (тривалість) перемішування мають суттєвий вплив на розчинність, розподіл АФІ та допоміжних речовин у готовому препараті, і відповідно, на біодоступність.

З метою досягнення рівномірного розподілу і стабілізації АФІ у складі гелю був проведений експеримент із застосуванням змін температурних режимів та змін швидкості ротора при гомогенізації. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Параметри технологічних досліджень

| № | Назва технологічного параметру | Варіанти досліджень показників | | | |
|---|---|--------------------------------|-------|-------|-------|
| | | 20 °С | 40 °С | 60 °С | 80 °С |
| 1 | Температура, °С | | | | |
| 2 | Швидкість ротора при гомогенізації, об/хв.. | 500 | 1000 | 1500 | 2000 |

У всіх експериментальних зразках, рецептурна кількість інгредієнтів була стабільна. Технологія приготування гелю складалася з двох етапів. Перший етап – приготування розчинів допоміжних речовин, а другий етап – змішування АФІ і допоміжних речовин та приготування фітогелю.

Показники рН, термічну і колоїдну стабільність визначали відповідно до загальноприйнятих методик [8–10]. Приготовані та відібрані зразки гелів зберігали 8–12 годин при температурі від +5 °С до +25 °С.

Дисперсійний аналіз гелів оцінювали оптичним мікроскопом «Axioskop» (WestGermany) при збільшенні у400 разів. Фотографії отримані за допомогою цифрової камери DIGITAL CAMERA for Microscope Science Lab DCM320 (USB 2.0), Resolution 3.5 Mpixels.

Для порівняння гелів були приготовані зразки при різних технологічних параметрах (табл. 2).

Такий технологічний прийом щодо застосування різних режимів перемішування, використовується для отримання саме гелів (коагелів). При цьому утворю-

ються рихлі коагуляційні структури, що мають пластично-в'язкі та еластичні властивості та свій період релаксації. В таких структурах часточки зв'язані між собою вандервальсовими силами через тонкі залишкові прошарки рідкого середовища (вода, густі та рідкі екстракти тощо). Видалення цього середовища (збільшення

швидкості перемішування) сприяє зближенню часточок і підвищенню міцності системи. При збільшенні напруги руйнування переважає над відновленням і виникає плинність з перемінною в'язкістю.

Далі вивчали фізико-хімічні показники, отриманих зразків гелів. Дані представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Фізико-хімічні показники досліджуваних гелів

| № | Назва показника | Досліджуванні середні зразки гелів при різних технологічних режимах перемішування (500,1000,1500,2000 об/хв.), та при різних температурах, °С, відповідно | | | |
|---|-----------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | | 20 °С | 40 °С | 60 °С | 80 °С |
| 1 | Зовнішній вигляд | Гель однорідної консистенції | Гель однорідної щільнішої консистенції | Гель однорідної консистенції | Гель однорідної консистенції |
| 2 | Колір | Рожево-коричневий з темними плямами | Рожево-коричневий | Рожево-коричневий | Світло рожево-коричневий |
| 3 | Смак | Солодкувато приємний специфічний | Солодкувато приємний специфічний | Солодкувато приємний специфічний | Солодкувато приємний специфічний |
| 4 | pH (10 % р-н) | 4,63 | 4,63 | 4,64 | 4,62 |
| 5 | Колоїдна стабільність | Стабільний | Стабільний | Стабільний | Стабільний |
| 6 | Термостабільність | Стабільний | Стабільний | Стабільний | Стабільний |

Як видно з даних табл. 3, досліджувані експериментальні зразки гелів мали гелевидну однорідну консистенцію, приємний солодкуватий смак та колір – від рожево-коричневого до світло рожево-коричневого.

Для більш детального вибору технологічних параметрів, нами був застосований метод мікроскопічного аналізу.

Нами була обрана модель фітогелів з параметрами температури 20 °С та різними режимами швидкості гомогенізації. Вибір таких технологічних параметрів є найбільш об'єктивним [11]. Він дозволить визначити розподіл АФІ та допоміжних речовин (екстракт стевії, камідь ксантанова, сорбінова кислота) в готовому препараті, а саме однорідність, що у подальшому зможе забезпечити стабільність та терміни придатності препарату при тривалому зберіганні і використанні.

Результати дослідження гелів представлені на рис. 1–4.



Рис. 1. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 20 °С і 500 об/хв., збільшення ×400



Рис. 2. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 20 °С і 1000 об/хв., збільшення ×400



Рис. 3. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 20 °С і 1500 об/хв., збільшення ×400



Рис. 4. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 20 °С і 2000 об/хв., збільшення $\times 400$

Як видно з результатів проведеного експерименту, однорідність гелю, однозначно, покращується зі збільшенням швидкості перемішування, але температурний режим в межах 20 °С не є оптимальним. Через деякий час (10–15 хв.) однорідність фітогелю не є стабільною, утворюються пухирці повітря (аерація системи). Виходячи з отриманих даних, нами використаний прийом підбору температурних режимів приготування фітогелю в межах від 40 °С до 80 °С. Оптимальний температурний режим при якому досягається однорідність є 60 °С, а швидкість ротора при гомогенізації – 1500 об/хв. Отримані результати представлені на рис. 5–8.



Рис. 5. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 20 °С і 1500 об/хв., збільшення $\times 400$



Рис. 6. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 40 °С і 1500 об/хв., збільшення $\times 400$



Рис. 7. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 60 °С і 1500 об/хв., збільшення $\times 400$



Рис. 8. Дисперсність гелю, що приготований при температурі 80 °С і 1500 об/хв., збільшення $\times 400$

Результати мікроскопічного аналізу підтверджують, що швидкість перемішування та температурні режими впливають на структуру фітогелю та його однорідність.

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

Досліджена технологія отримання гелю з екстрактами листя айви й шроту винограду на основі поліметилсилоксану з відкоригованими технологічними параметрами: температурою (від 20 °С до 80 °С) та швидкістю гомогенізації (від 500 об/хв до 2000 об/хв). Оптимальні технологічні параметри приготування фітогелю обрані: температура приготування 60 °С та швидкість ротора при гомогенізації 1500 об/хв.

За допомогою мікроскопічного аналізу доведено, що зразок гелю, приготований при температурі 60 °С зі швидкістю перемішування 1500 об/хв., має найкращі показники з оцінки однорідності.

Дисперсійний аналіз фітогелю за допомогою мікроскопу «Axioskop» (WestGermany) при збільшенні у 400 разів показав, що часточки дисперсної фази фітогелю рівномірно розподілені в дисперсійному середовищі, і відповідно, доведено однорідність м'якої лікарської форми, тобто гелю з екстрактами листя айви і шроту темнів сортів винограду на основі поліметилсилоксану.

Література

1. Кузнецова, О. В. Фармакобіологічні властивості екстракту шроту темних сортів винограду [Текст] / О. В. Кузнецова, Г. Й. Лавренчук, В. Є. Буцька, І. В. Сімонова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 3. – С. 70–75.
2. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва [Текст]: навч. пос. / за ред. Д. І. Дмитрієвсько-го. – Вінниця: Нова Книга, 2008. – 280 с.
3. Перцев, І. М. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків [Текст]: навч. пос. / І. М. Перцев, О. Х. Піминов, М. М. Слободянюк та ін; за ред. І. М. Перцева. – 2-е вид., перероб. і доп. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 728 с.
4. Чуєшов, В. І. Технологія ліків промислового виробництва [Текст]: підручник / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух. – Харків: Оригінал, 2012. – 694 с.
5. Ярных, Т. Г. Розробка технології мазі «Дермалік» [Текст] / Т. Г. Ярных, О. А. Гаркавцева, В. М. Чушенко // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2. – С. 36–39.
6. Кузнецова, О. В. Дослідження противиразкової активності екстрактів листя айви (Cydonia Msl) и розроблення їхніх технологічних параметрів [Текст] / О. В. Кузнецова, Т. В. Джан, С. В. Клименко // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 81–85.
7. Кузнецова, О. В. Обґрунтування розробки складу та дослідження фізико-хімічних властивостей гелю з екстрактів листя айви й шроту винограду на основі поліметил-силоксану [Текст] / О. В. Кузнецова, В. Є. Буцька, Т. В. Джан, О. Г. Тимченко // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 4. – С. 30–36.
8. Настанова 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес» [Текст]. – Київ, 2003. – 48 с.
9. Державна фармакопея України. Доп. 4. [Текст] / Державне під-во «Наук.-експерт. Фарм. Центр. – 1-е вид. – Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лік. засобів, 2011. – 540 с.
10. European Pharmacopoeia [Text]. – 7-th ed. – Council of Europe, Strasbourg, 2011. – 2416 p.
11. Марков, В. В. Влияние способа перемешивания технологических жидкостей на их структуру [Текст] /

В. В. Марков, Е. В. Киселева // Вестник ИГЭУ. – 2009. – Вып. 3. – С. 38–40.

References

1. Kuznjecova, O. V., Lavrenchuk, G. J., Buc'ka, V. Je., Simonova, I. V. (2015). Farmakobiologichni vlastyvyosti ekstraktu shrotu temnyh sortiv vynogradu. Farmakologija ta likars'ka toksykologija, 3, 70–75.
2. Dmitryjevs'kij, D. I. (Ed.) (2008). Tehnologija likars'kyh preparativ promyslovogo vyrobnyctva. Vinnycja: Nova Knyga, 280.
3. Percev, I. M., Piminov, O. H., Slobodjanjuk, M. M. et. al.; Percev, I. M. (Ed.) (2007). Farmacevtychni ta medyko-biologichni aspekty likiv. Vinnycja: Nova Knyga, 728.
4. Chujeshov, V. I., Gladuh, Je. V. (2012). Tehnologija likiv promyslovogo vyrobnyctva. Kharkiv: Oryginal, 694.
5. Jarnyh, T. G., Chushenko, V. M. (2009). Rozrobka tehnologii' mazi «Dermalik». Farmacevtychnyj chasopys, 2, 36–39.
6. Kuznjecova, O. V., Dzhan, T. V., Klymenko, S. V. (2014). Doslidzhennja protyvyrazkovoї' aktyvnosti ekstraktiv lystja ajvy (Cydonia Msl) y rozroblennja i'hnih tehnologichnyh parametriv. Farmacevtychnyj zhurnal, 1, 81–85.
7. Kuznjecova, O. V., Buc'ka, V. Je., Dzhan, T. V., Tymchenko, O. G. (2015). Obg'runtuvannja rozrobky skladu ta doslidzhennja fizyko-himichnyh vlastyvyostej gelju z ekstraktiv lystja ajvy j shrotu vynogradu na osnovi polimetylsyloksanu. Farmacevtychnyj zhurnal, 4, 30–36.
8. Nastanova 42-01-2003 «Likars'ki zasoby. Tehnologichnyj proces» (2003). Kyi'v, 48.
9. Derzhavna farmakopeja Ukrainy. Dop. 4. (2011). Kharkiv: Ukr. nauk.farm. centr jakosti lik.zasobiv, 540.
10. European Pharmacopoeia (2011). Council of Europe, Strasbourg, 2416.
11. Markov, V. V., Kiseleva, E. V. (2009). Vlijanie sposoba peremeshivaniya tehnologicheskikh zhidkostej na ih strukturu. Vestnik IGJeU, 3, 38–40.

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Загорій В. А.
Дата надходження рукопису 14.09.2016*

Кузнецова Олена Василівна, здобувач, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: elena_kuz@i.ua

Буцька Вікторія Євгенівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Тимченко Олександр Геннадійович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Джан Тетяна Віталіївна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармації, Київський міжнародний університет, вул. Львівська, 49, м. Київ, Україна, 03179