

ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ АЙВИ Й ШРОТУ ВИНОГРАДУ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕТИЛСИЛОКСАНУ

Ключові слова: гель, екстракти листя айви та шроту винограду, поліметилсилоксан, фізико-хімічні властивості, апаратурна схема

На сьогодні лікарські засоби (ЛЗ), які присутні на вітчизняному фармацевтичному ринку, в основному є синтетичного походження. Існує значна потреба в фітопрепаратах, які здатні підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища. Отже, створення інноваційних препаратів рослинного походження останнім часом дуже сприяє розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі. Вони мають низку переваг перед синтетичними ЛЗ – можливість тривалого використання, «м'яка» терапевтична дія, а також виробництво їх є більш доступним, економічним та менш токсичним. Зазвичай у разі раціонального використання фітопрепарати добре переносяться пацієнтами, дають стійкий клінічний ефект, доповнюють сучасну фармакотерапію та широко застосовуються у всьому світі [1, 2].

Лікування лікарськими рослинами (ЛР) захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) має багатовікову історію і широке застосування. Значною мірою це пояснюється простотою їх використання та можливістю безпосереднього впливу на орган, уражений хворобою (шлунок, кишечник).

Порівняльна оцінка асортиментних пропозицій груп А02В і А02Х, репрезентованих на фармацевтичному ринку України, щодо лікарської форми вказує на те, що найбільш питому вагу в цьому аспекті мають тверді лікарські форми (80%), а саме таблетки та капсули [3, 4].

Але за аналізом, проведеним нами в лікувальних закладах під час опитування пацієнтів з проблемами ШКТ, вік яких становив у межах 42–85 років, більше 65% вважають за краще використовувати рідкі або м'які лікарські форми, тобто відвари, мікстури, сиропи, гелі. Головна причина – некомфорність та небажання застосовувати тверді форми ліків (таблетки, капсули) через фізичну нездатність проковтнути таблетку.

Особливо це стосується пацієнтів з порушенням функціонування нервово-м'язового апарату, що приймає участь у акті ковтання. У таких ситуаціях необхідний постійний контроль прийому препарату або пошук альтернативних лікарських форм [5].

У зв'язку з цим, розроблення інноваційного лікарського препарату у формі гелю, тим більше на основі природної сировини, є не випадковим.

Метою цієї роботи є створення та дослідження інноваційного лікарського препарату в формі гелю з екстрактами листя айви та шроту винограду на основі поліметилсилоксану для перорального застосування.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки розробленого гелю для перорального застосування. Розроблений гель містить екстракт листя айви, що виявляє противиразкову активність [6, 7] та висококонцентрований поліфенольний комплекс екстракту шроту винограду, що підсилює ранозагоювальну, протизапальну дію [8]. Комбінація екстрактів

листя айви та шроту винограду, тобто комплекс біологічно активних речовин, що містяться в екстрактах, а саме – поліфеноли, полісахаридний комплекс, дубильні речовини та сполуки флавоноїдної природи – виявляють значну фармакологічну активність: виражену противиразкову, антимікробну, антиоксидантну, репаративну дію [7, 8].

Під час розроблення відповідної основи для ЛЗ у формі гелів у фармацевтичній технології застосовують різноманітні високомолекулярні сполуки (ВМС) як природного, так і синтетичного походження.

Основа гелю мистить інгредієнти, що відомі у фармацевтичній практиці, а саме – поліметилсилоксан (ПМС), ксантанову камедь, які забезпечують оптимізацію технологічних операцій і, відповідно, економію енерговитрат і також, важливо, терапевтичну дію [9, 10, 11].

Під час розроблення гелю для перорального застосування одним із факторів щодо підвищення комплаєнтності пацієнтів слід вважати його смакові властивості. Тому як коригент смаку використовували підсолоджувач рослинного походження – екстракт стевії [12, 13].

Результати дослідження та обговорення

Для вибору оптимальної гелевої основи нами були приготовлені модельні зразки основ гелів на основі поліметилсилоксану з постійним вмістом водного екстракту листя айви (30,0%) та екстракту шроту винограду (2,0%). Дані подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Модельні зразки основ гелів

№	Назва інгредієнту	Зразки гелів						
		Масова частка, %						
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
1	Екстракт листя айви довгастої	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
2	Екстракт шроту винограду темних сортів	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
3	Поліметилсилоксан	8,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0
4	Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

У ході дослідження запропонованих зразків основ гелів нами були вивчені відповідно до вимог ДФУ такі фізико-хімічні властивості [14, 15].

Результати дослідження модельних зразків гелів подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Фізико-хімічні властивості модельних зразків основ гелів

№ з/п	Назва показника	Зразки гелів						
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
1	Зовнішній вигляд	Однорідний, гель	Однорідний, гель	Однорідний, гель	Однорідний, гель	Однорідний, гель	Однорідний, гель	Однорідний, гель
2	Колір, смак	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком, присмак твердих частинок	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком, присмак твердих частинок
3	Колоїдна стабільність	Нестабільний	Нестабільний	Умовно стабільний	Умовно стабільний	Умовно стабільний	Стабільний	Стабільний
4	Термостабільність	Нестабільний	Нестабільний	Нестабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
5	pH 10%-го розчину гелю, од.	5,40	5,40	5,42	5,40	5,40	5,40	5,40

Одержані дані свідчать, що поліметилсилоксан утворює однорідну основу в широкому кількісному діапазоні. Але варіанти модельних зразків № 1–4 (табл. 1) під час вивчення колоїдної стабільності показали себе нестабільними. Гелі розшарувалися, виділялося багато води. У варіанті № 5 (табл. 1) – гель був більш однорідним, води виділялося небагато, а у варіантах № 6–7 (табл. 1) гелі мали більш щільну консистенцію, були стабільними, але відчувався присмак твердих частинок. За всіма одержаними результатами найкращим варіантом було обрано зразок за № 5 (табл. 1).

Для покращення фізико-хімічних та органолептичних показників до варіанта № 5 (табл. 1) модельного зразка додавали ксантанову камідь для зв'язування вільної води, що міститься в гелі, та коригент смаку – густий екстракт стевії.

Результати розроблення складу модельних зразків гелів подано в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Оптимальний склад варіантів модельних зразків гелів

№ з/п	Назва інгредієнту	Варіанти				
		Масова частка, %				
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1	Екстракт листя айви довгастої	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
2	Екстракт шроту винограду темних сортів	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
3	Поліметилсилоксан	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
4	Камідь ксантанова	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9
5	Екстракт стевії	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
6	Сорбінова кислота	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
7	Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Результати дослідження модельних зразків гелів наведено в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Фізико-хімічні властивості варіантів модельних зразків гелів

№ з/п	Назва показника	Варіанти зразків гелів				
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1	Зовнішній вигляд	Однорідний, м'якої консистенції гель	Однорідний, м'якої консистенції гель	Однорідний, гель	Однорідний, в'язкої консистенції гель	Однорідний, в'язкої консистенції гель
2	Колір, смак	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком	Темно-коричневого кольору, з приємним смаком
3	Колоїдна стабільність	Умовно стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
4	Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
5	pH 10%-го розчину гелю, од.	5,62	5,62	5,63	5,62	5,63

Результати свідчать, що у розроблених варіантах модельних зразків гелів фізико-хімічні властивості виявилися в нормі, відповідно до вимог ДФУ [14, 15]. Виходячи з одержаних результатів фізико-хімічних властивостей опрацьованих гелів (табл. 4) доведено, що моделі варіантів № 1, № 2, № 4, № 5 мають бути виключені з наступних досліджень через невідповідність консистенції гелю, а варіант моделі № 3 – відповідає показникам якості згідно з вимогами ДФУ.

У подальшому для визначення правильного вибору консерванта було виконано дослідження мікробіологічної активності обраного варіанта № 3 (табл. 5).

Дослідження мікробіологічної активності гелю здійснювали методом дифузії в агарових гелях на штамах культур.

Т а б л и ц я 5

Мікробіологічна активність дослідженого гелю

№	Показник	Гель (варіант № 3)	
		Через добу	Через 1 міс
1	ТАМС, КУО/мл	850	798
2	ТУМС, КУО/мл	33	41
3	Толерантні до жовчі грамнегативні бактерії, КУО/мл	Менше 10 ¹	Менше 10 ¹
4	Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 мл	Відсутні	Відсутні
5	Відсутність <i>Salmonella</i> в 10 мл	Відсутні	Відсутні

Як випливає з табл. 5, гель (варіант модельного зразка № 3 із табл. 4) відповідає критеріям прийнятності мікробіологічної чистоти ЛЗ до рослинних лікарських засобів для перорального застосування відповідно до вимог ДФУ [14, 15].

Технологію виготовлення гелю з екстрактами листя айви і шроту винограду на основі поліметилсилоксану апробовано в умовах промислового виробництва НВП «Екотех» згідно зі запропонованою апаратною схемою.

Апаратну схему наведено на рисунку.

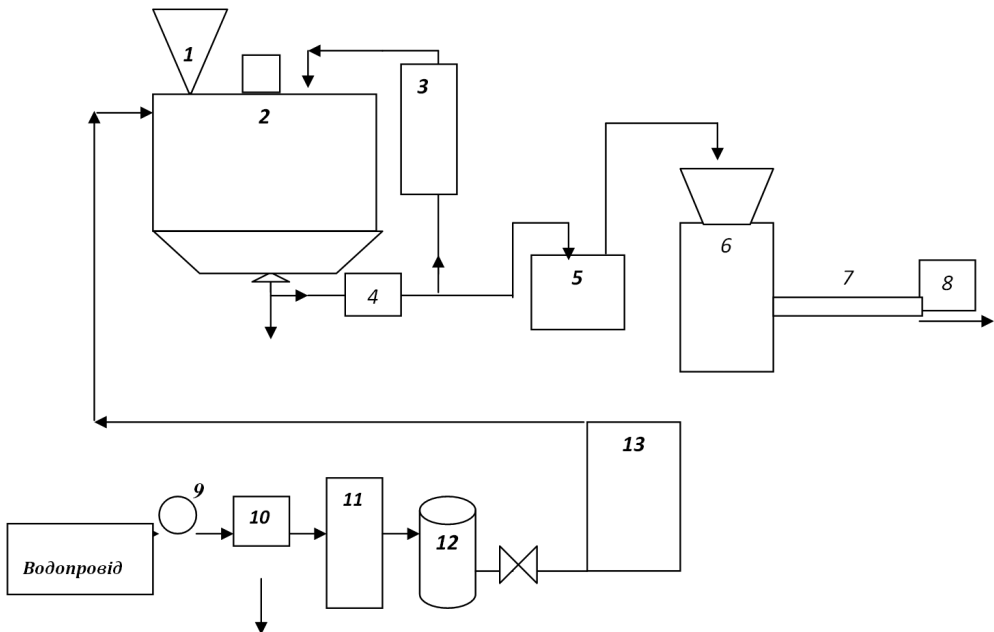


Рис. Апаратна схема одержання гелю:

- 1 – завантажувальний бункер; 2 – апарат (реактор) із механічним пристроєм;
- 3 – гомогенізатор (гідродинамічний генератор); 4 – насос роторний; 5 – збірник для продукту; 6 – напівавтомат для фасування продукту; 7 – фасувальний стіл;
- 8 – візок під тару з продуктом; 9 – лічильник холодної води МТК-25; 10 – фільтр грубої очистки води; 11 – дистильатор; 12 – ємність для дистильованої води;
- 13 – ємність для приготування водної фази

В и с н о в к и

1. Представлено та експериментально досліджено оптимальний склад інноваційного ЛЗ у формі гелю з екстрактами листя айви та шроту винограду на основі поліметилсилоксану.

2. Доведено, що розроблений модельний зразок гелю має оптимальні фізико-хімічні та органолептичні властивості (колоїдну та термостабільність, рН, колір, запах, смак).

3. Лікарську форму розробленого гелю забезпечували введенням до складу препарату пластифікатора, стабілізатора та регулятора в'язкості, які покращували реологічні властивості гелеподібної системи.

4. Встановлено, що обраний консервант – сорбінова кислота – забезпечує мікробіологічну чистоту гелю згідно з вимогами ДФУ до рослинних лікарських засобів для перорального застосування.

5. Розроблено апаратурну схему технології приготування гелю з екстрактами листя айви і шроту винограду на основі поліметилсилоксану та апробовано її в умовах промислового виробництва НВП «Екотех».

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Шандрин О. Г., Герасимюк С. И. Язвенная болезнь в практике детского гастроэнтеролога // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 76–82.

2. Edwards L. D., Fletcher A. I., Fox A. W., Stonier F. D. Principles and practice of pharmaceutical medicine // J. Wiley & Sons Ltd.: England. – 2007. – 476 p.

3. Державний формуляр лікарських засобів України / Державний експертний центр МОЗ України [Електронна версія]. – 2014. – Вип. 8.

4. Довідник лікарських засобів України / Державний Фармакологічний Центр МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>. – 2014.

5. Vown. D. Rhs. Encyclopedia Of Herbs Bown D. – USA: Dorling Kindersley, 2008. – 448 p.

6. Крылова С. Г., Ефимова Л. А., Зуева Е. П. и др. Противоязвенное действие некрахмальных полисахаридов // Вестн. Российской Акад. мед. наук. – 2009. – № 11. – С. 35–39.

7. Кузнєцова О. В., Джан Т. В., Клименко С. В. Дослідження противиразкової активності екстрактів листя айви. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів у м. Тернопіль. – Укрмедкнига, 2013. – С. 368–369.

8. Качерик П., Кузнєцова О. В. Дослідження складу поліфенолів з вижимки темних сортів винограду – Melavinin® як перспективна сировина для фармації та косметології // Вісн. фармації. – 2012. – № 3. – С. 8–11.

9. Буцька В. Є. Технологія та фізико-хімічна стабільність лікарських гелів на основі поліметилсилоксану: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук (спеціальність 15.00.01 – технологія ліків та промислова фармація). КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2000.

10. Горчакова Н. О., Чекман І. С., Бабак І. І. та ін. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату Ентеросгель / Зб. вибраних наук. статей «Медико-біологічні аспекти застосування ентеросорбенту «Ентеросгель» для лікування різних захворювань». – К., 2011. – С. 10–16.

11. Шикова Ю. В., Лиходєд В. А., Кадырова З. Р. и др. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств // Фармация. – 2011. – № 6. – С. 39–42.

12. Xia E. Q., Deng, G. F., Gou Y. J., Li B. H. Biological activities of polyphenols from grape // Inter. J. Mol. Sci. – 2010. – P. 622–646.

13. Харченко Н. В., Опанасюк Н. Д., Токарь Д. В. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 89–93.

14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., допов. 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

Надійшла до редакції 20. 08. 2015.

Е. В. Кузнецова¹, В. Е. Буцкая², Т. В. Джан³, А. Г. Тимченко²

¹ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

³Киевский международный университет

ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ С ЭКСТРАКТАМИ ЛИСТЬЕВ АЙВЫ И ШРОТА ВИНОГРАДА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА

Ключевые слова: гель, экстракты листьев айвы и шрота винограда, полиметилсилоксан, аппаратная схема

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее время создание инновационных препаратов растительного происхождения очень способствует развитию отечественной фармацевтической отрасли. Они имеют ряд преимуществ перед синтетическими лекарственными средствами: возможность длительного использования, «мягкое» терапевтическое действие, а также производство их является более доступным, экономичным и менее токсичным. В основном фитопрепараты, при их рациональном использовании, не вызывают побочных реакций и привыкания, хорошо переносятся пациентами, дают стойкий клинический эффект, дополняют современную фармакотерапию и широко применяются во всем мире.

Целью этой работы было создание и исследование инновационного лекарственного препарата в форме геля с экстрактами листьев айвы и шрота винограда на основе полиметилсилоксана для перорального применения.

Объектом исследования были образцы разработанного геля на основе полиметилсилоксана, в состав которого входят экстракты из листьев айвы и шрота винограда, вспомогательные ингредиенты (ксантановая камедь, экстракт стевии).

Результаты исследований физико-химических свойств и сравнительного анализа разработанных модельных вариантов гелей свидетельствуют, что выбранный образец геля с экстрактами листьев айвы и шрота темных сортов винограда на основе полиметилсилоксана имеет оптимальный состав рецептуры фитогеля.

Экспериментально доказано, что выбранный вариант геля соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины по микробиологической чистоте для растительных лекарственных препаратов для перорального применения.

Разработана аппаратная схема технологического производства геля и апробирована на производственных мощностях предприятия НПП «Екотех».

E. V. Kuznietsova¹, V. E. Butska², T. V. Dzhan³, A. G. Timchenko²

¹ State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

² Shupyk National Medikal Academy of Post-graduate Education, Kyiv

³ Kyiv International University

RATIONALE THE DEVELOPMENT COMPOSITION AND OF THE STUDY PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF THE GEL WITH EXTRACTS FROM THE LEAVES OF QUINCE OBLONG AND POMACE GRAPE ON BASIS OF POLYMETHYLSILOXANE

Key words: gel, extracts of leaves of quince oblong and pomace grapes, polymethylsiloxane, apparatus scheme of production

ABSTRACT

Creating innovative products of plant origin, in recent times, is very conducive to the development of the domestic pharmaceutical industry. They usually have a number of advantages over the synthetic medicaments: the possibility of long-term use, «soft» therapeutic effect, as well as their production is more affordable, cost-effective and less toxic. In general, herbal medicines, with their rational use, does not cause side effects and addiction are well tolerated by patients, provide durable clinical effect, complemented by modern pharmacotherapy, and are widely used worldwide.

The aim of this work is the creation and study of innovative drugs in the form of a gel with extracts of leaves of quince and pomace grape based on polymethylsiloxane for oral use.

The object of the study was well-designed gel composition which contains extracts from the leaves of quince and pomace grape based on polymethylsiloxane with accessory ingredients (xanthan gum, stevia extract).

According to the research of physical and chemical properties and the comparative analysis of the developed variants of model gels indicate that the selected sample gel with extracts of leaves of quince and pomace dark grapes based on polymethylsiloxane has the optimal composition of recipes fitogeli.

Experimentally proved that the selected option meets the requirements of the gel of the State Pharmacopoeia of Ukraine on the microbiological purity of the plant for medicinal products for oral use.

Developed instrumental scheme production process of gel and tested in the production facilities of NPP «Ekoteh».

Електронна адреса для листування з авторами: Elena_kuz@i.ua