

Давидович Софія Ігорівна, аспірант, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: ihlitska.sophia@gmail.com

Галькевич Ірина Йосипівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: galkirin@meduniv.lviv.ua

Тарнавська Ярослава Гнатівна, завідувачий відділенням, Відділення судово-медичної токсикології КЗЛОР, Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи, вул. Пекарська, 61, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: lvivpekaraska61@gmail.com

УДК 615.011/.012:615.454.1

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.100015

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ЛЕЩИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

© Д. Ю. Юсифова, Е. А. Рубан

Сосудистые заболевания занимают существенное место в структуре заболеваемости населения Азербайджана. Среди них варикозная болезнь является самой распространенной патологией, которая поражает от 25 до 50% взрослого населения страны.

Целью работы была разработка технологии мази, содержащей густой экстракт лещины.

Методы исследования – физико-химические методы определения дисперсности, плотности, скорости эмульгирования, растекаемости, концентрации эмульсии.

Результаты исследования. Физико-химическими методами анализа выбрана концентрация эмульгатора – 10 %. С помощью микроскопического метода показана степень дисперсности масляной фазы в зависимости от количества эмульгатора № 1. Исследована термическая и коллоидная стабильность образцов мази, ее растекаемость. Установлено, что образцы 3 и 4 имеют удовлетворительные показатели растекаемости – 350 мм², что значительно отличается от показателей образцов № 1 (1005 мм²) и № 2 (852 мм²). Понижение концентрации эмульгатора ниже 10 % приводит к неустойчивости эмульсии. На основании результатов проведенных исследований выбраны рациональные условия эмульгирования. По данным микроскопического анализа и расчёта концентрации эмульсии установлен интервал времени перемешивания при скорости 1500 об/мин.

Выводы: Проведенные исследования позволили разработать состав и технологию мази с экстрактом лещины обыкновенной

Ключевые слова: экстракт лещины, состав, технология, эмульсия, мазь, эмульгирование, степень дисперсности, стабильность, физико-химические методы исследования

1. Введение

Варикозная болезнь (ВБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний сосудистой системы среди населения, которой страдает практически каждый второй взрослый человек. Именно поэтому Всемирная Организация Здравоохранения включила ее в список «болезней цивилизации» [1]. Лечение варикозной болезни носит комплексный характер и предусматривает устранение патогенетических механизмов, ликвидацию внешних проявлений заболевания, а также, по возможности, коррекцию предрасполагающих и производящих факторов [2]. Фармакотерапия занимает одно из ключевых мест в комплексном лечении хронических заболеваний венозной системы нижних конечностей и их осложнений. С этой целью применяют разнообразные системные и местные лекарственные препараты [3]. В тоже время, основой для проведения патогенетически обоснованной медикаментозной терапии ВБ служат флеботропные лекарственные препараты, которые представляют собой

многочисленную гетерогенную группу фармакологических препаратов, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза, способные уменьшать выраженность хронического венозного и лимфатического отека, а также других проявлений ВБ (чувство тяжести в икрах, боль, чувство жара, повышенная усталость, снижение толерантности к статическим нагрузкам, синдром беспокойных ног и др.) [4].

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важными научными или практическими вопросами

Одной из актуальных проблем фармации является расширение ассортимента лекарственных средств и улучшение биофармацевтических свойств уже существующих. С целью снижения зависимости от импортных производителей представляет интерес разработка состава и технологии мягких лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья.

3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы и на которые опирается автор

Фармацевтический рынок является одним из наиболее динамично развивающихся в экономике Азербайджана, но на сегодняшний день он на 95 % зависит от импорта [5]. Основное направление его развития заключается в налаживании местного производства лекарственных препаратов. Сейчас этот вопрос достаточно активно рассматривается на государственном уровне [6]. Разработка новых отечественных препаратов на основе растительных компонентов позволит расширить ассортимент уже имеющихся и сделает их более доступным для широких слоев населения [7].

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

Применение фитопрепаратов позволяет обеспечивать более мягкое терапевтическое действие, низкую токсичность и возможность длительного применения. Предварительными исследованиями установлено, что комплекс биологически активных веществ из листьев лещины обыкновенной содержит дубильные вещества, алкалоиды, флавоноиды, аминокислоты, органические кислоты, витамины, каротиноиды и минеральные вещества. Экстракт обладает противовоспалительным действием, уменьшает застой в венозной части капилляров и накопление жидкости в тканях, улучшает лимфоотток и венозное кровообращение, снижает проницаемость сосудистых стенок и оказывает капилляроукрепляющее действие. Содержащиеся в нем витамин С и хлорогеновая кислота являются мощными природными антиоксидантами. Стимулируя обмен азота и участвуя в строительстве белка, хлорогеновая кислота в сочетании с дигидрокверцетином оказывает направленный капилляро- и сосудорасширяющий эффект; снижает риск повышенного тромбообразования, улучшает коронарный кровоток и способствует уменьшению спазмов сосудов. Принимая во внимание огромную сырьевую базу республики Азербайджан (районов Шеки, Закаталы, Гаха, Ленкорани, Лерика и др.) разработка состава и технологии лекарственных препаратов на основе лещины обыкновенной является актуальной.

5. Формулирование целей (задачи) статьи

Цель исследования – разработка технологии мази, содержащей густой экстракт лещины.

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Терапевтический эффект мягкой лекарственной формы во многом зависит от основы. В качестве

носителя была выбрана эмульсионная основа, которая обладает преимущественной адгезией, однородна и равномерно распределяется на поверхности кожи. Для получения стабильной основы необходимо правильно выбрать количество эмульгатора. Предварительными исследованиями было установлено, что наилучшими показателями обладает эмульгатор № 1, а в качестве структурообразующих веществ рационально использовать полиэтиленоксид-400 и кукурузное масло. Исследования образцов с различным содержанием эмульгатора проводились при скоростях лабораторного смесителя от 500 до 2000 об/мин и разным времени перемешивания.

Для выполнения работы были получены образцы мази с содержанием эмульгатора № 1:

№ 1 – 5 %;

№ 2 – 7,5 %;

№ 3 – 10 %;

№ 4 – 12,5 %.

Эмульсионные композиции должны соответствовать определенным требованиям к стабильности. Под стабильностью дисперсных систем понимают постоянство их свойств во времени, в первую очередь дисперсности, распределения по объему частиц дисперсной фазы и межчастичного взаимодействия. Композиции, удовлетворяющие данным требованиям, сохраняют свои потребительские свойства в течение установленного срока годности.

Изучение плотности исследуемых образцов показало, что значение плотности приближается к единице, которое характерно для эмульсионных композиций (табл. 1) [8].

На следующем этапе работы были исследованы параметры образцов эмульсий в зависимости от количества эмульгатора (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что равномерное распределение частиц дисперсной фазы по объему имеет образец мази с количеством эмульгатора № 1 10 %, что обеспечит седиментационную устойчивость данной дисперсной системы. Образцы № 1 и № 2 имеют большое расстояние между каплями масляной фазы, что может привести к частому столкновению капель между собой, и как следствие к коалесценции.

Выбор концентрации эмульгатора при получении модельных эмульсий базировался и на изучении растекаемости. Стандартная методика определения растекаемости (Standard method Zeidler) заключается в следующем: на поверхность кожи (рука, реже предплечье) наносится образец, выдерживается 10 мин при 22 °С и измеряется площадь растекшегося пятна [9].

Результаты исследования свидетельствуют, что образцы № 3 и № 4 имеют растекаемость 350 мм², которая значительно меньше показателей образцов № 1 (1005 мм²) и № 2 (852 мм²).

Таблица 1

Показатели плотности образцов мази с различным содержанием эмульгатора

Образец	Номер образца			
	1	2	3	4
Показатель плотности	0,9888	1,0365	1,0399	1,0255

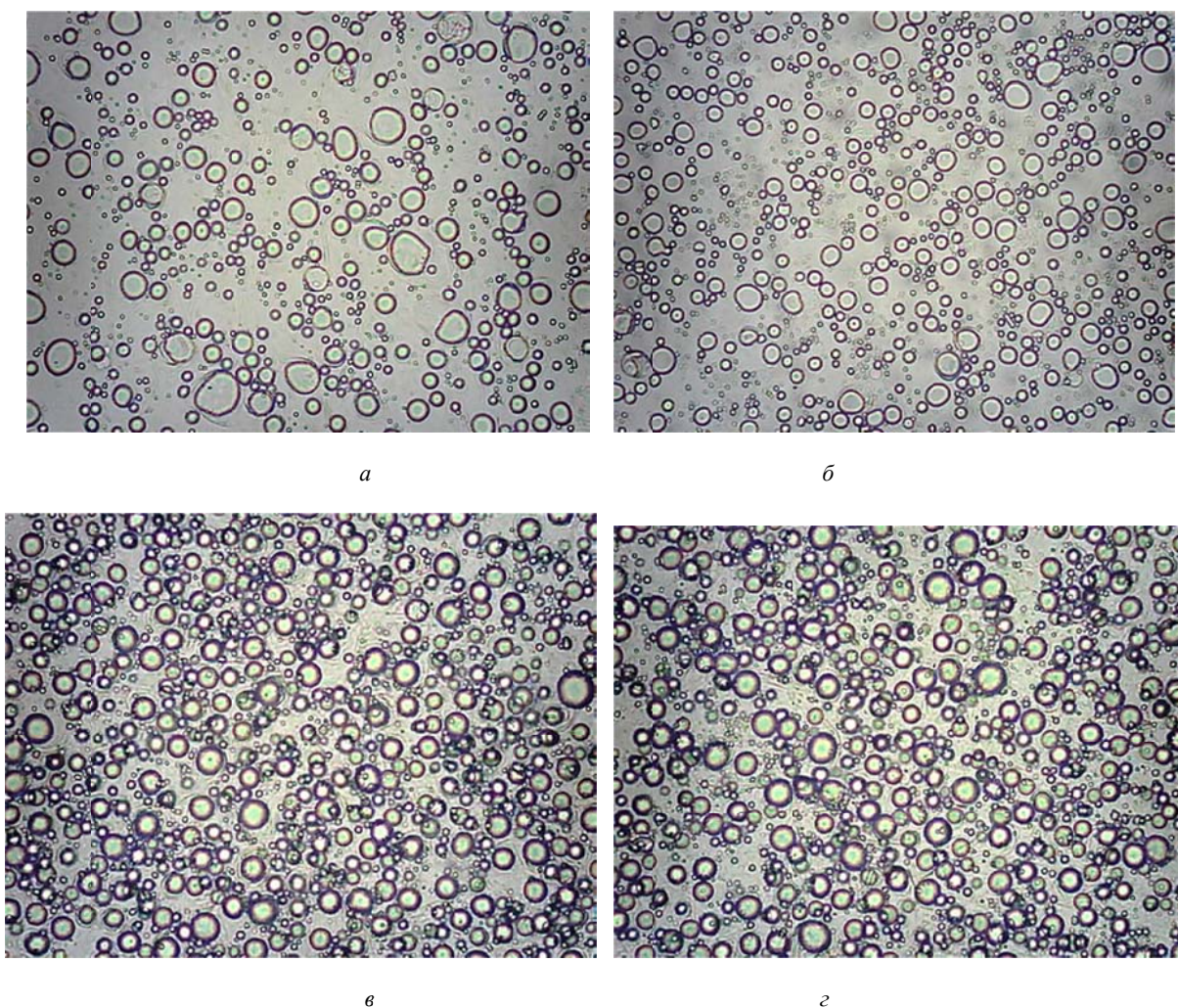


Рис. 1. Микрофотографии мази в зависимости от количества эмульгатора: а – 5 %; б – 7,5 %; в – 10 %, г – 12,5 %

В результате изучения термической и коллоидной стабильности образцов мази было установлено, что образцы 1 и 2 не обладают стабильностью при резкой смене температур и при центрифугировании. В эмульсии № 3 диспергированная фаза не равномерно суспендировалась в виде капель по всей непрерывной фазе. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что для дальнейшего исследования целесообразно использовать образец с содержанием эмульгатора 10 %.

В основе технологического процесса при приготовлении эмульсионных мазей лежит процесс перемешивания компонентов ее компонентов, который осуществляется за счет молекулярной диффузии и дополнительного ввода энергии. В результате можно в значительной степени повысить стабильность эмульсионной мази и увеличить срок хранения [10]. С целью выбора оптимальных параметров ведения технологического процесса была исследована степень дисперсности капель масляной фазы в зависимости от скорости перемешивания (рис. 2).

Дисперсность эмульсии измеряется величиной диаметра эмульгированных частиц d . Большинство

эмульсий, как правило, являются полидисперсными, т. е. содержат капли разных размеров. Представленные результаты по изучению степени дисперсности капель от скорости смешивания показывают, что размер капель уменьшается при увеличении скорости [10].

При смешивании с одинаковой скоростью, на размер частиц оказывает влияние время обработки. Установлено, что в первые секунды происходит уменьшение средних размеров капель и предельное значение, как правило, достигается за 5–10 мин. Исследована степень дисперсности капель в зависимости от времени обработки в лабораторном смесителе (рис. 3).

Концентрацию эмульсии определяли методом выпаривания по формуле:

$$C = \frac{m_2}{m_1} \cdot 100 \%,$$

где m_1 – масса образца; m_2 – масса образца после выпаривания [10].

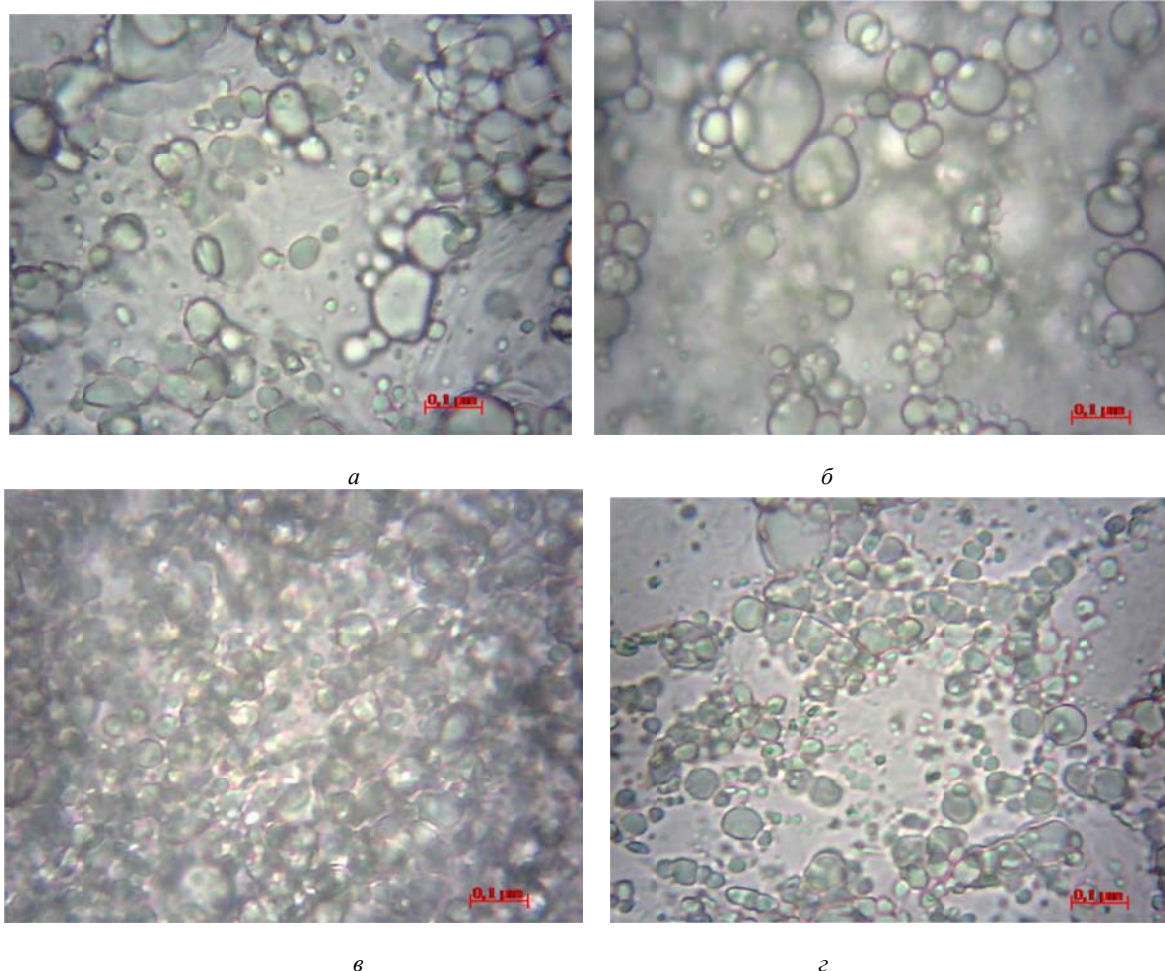


Рис. 2. Микрофотографии образцов мази при различных скоростях оборотов мешалки: *а* – 500 об/мин; *б* – 1000 об/мин; *в* – 1500 об/мин; *г* – 2000 об/мин

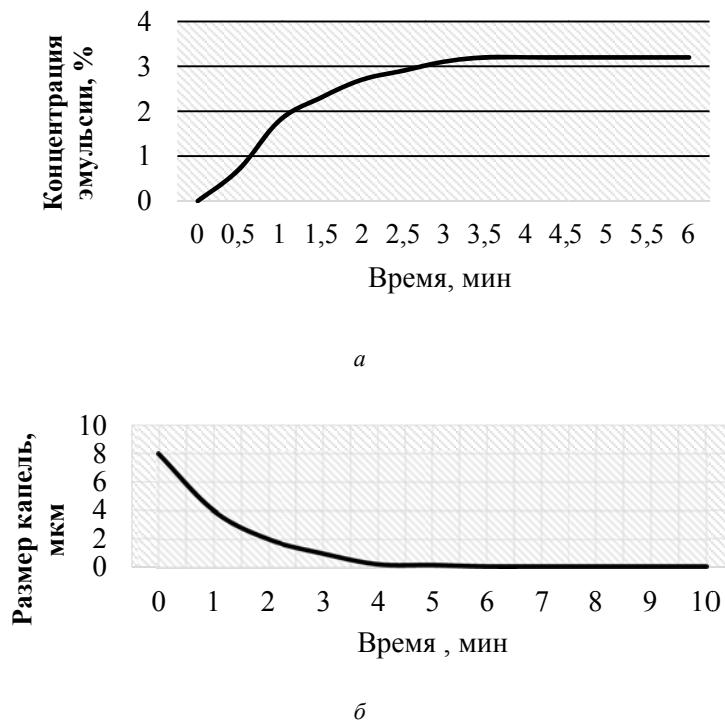
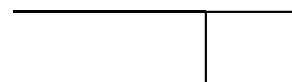


Рис. 3. Влияние времени эмульгирования на качественные характеристики исследуемого образца: *а* – рост концентрации эмульсии с увеличением времени перемешивания; *б* – зависимость размера частиц от времени эмульгирования



Как видно из представленных результатов (рис. 3), концентрация эмульсии быстро возрастает и достигает предельного значения за 3,5 мин. Размер капель изменяется в пределах 4 мин. Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что оптимальным временем перемешивания является интервал 4–6 мин при частоте вращения мешалки 1500 об/мин, и дальнейшее эмульгирование заметного улучшения свойств эмульсии не вызывает.

На основании проведенных исследований была разработана технология эмульсионной мази (рис. 4.)

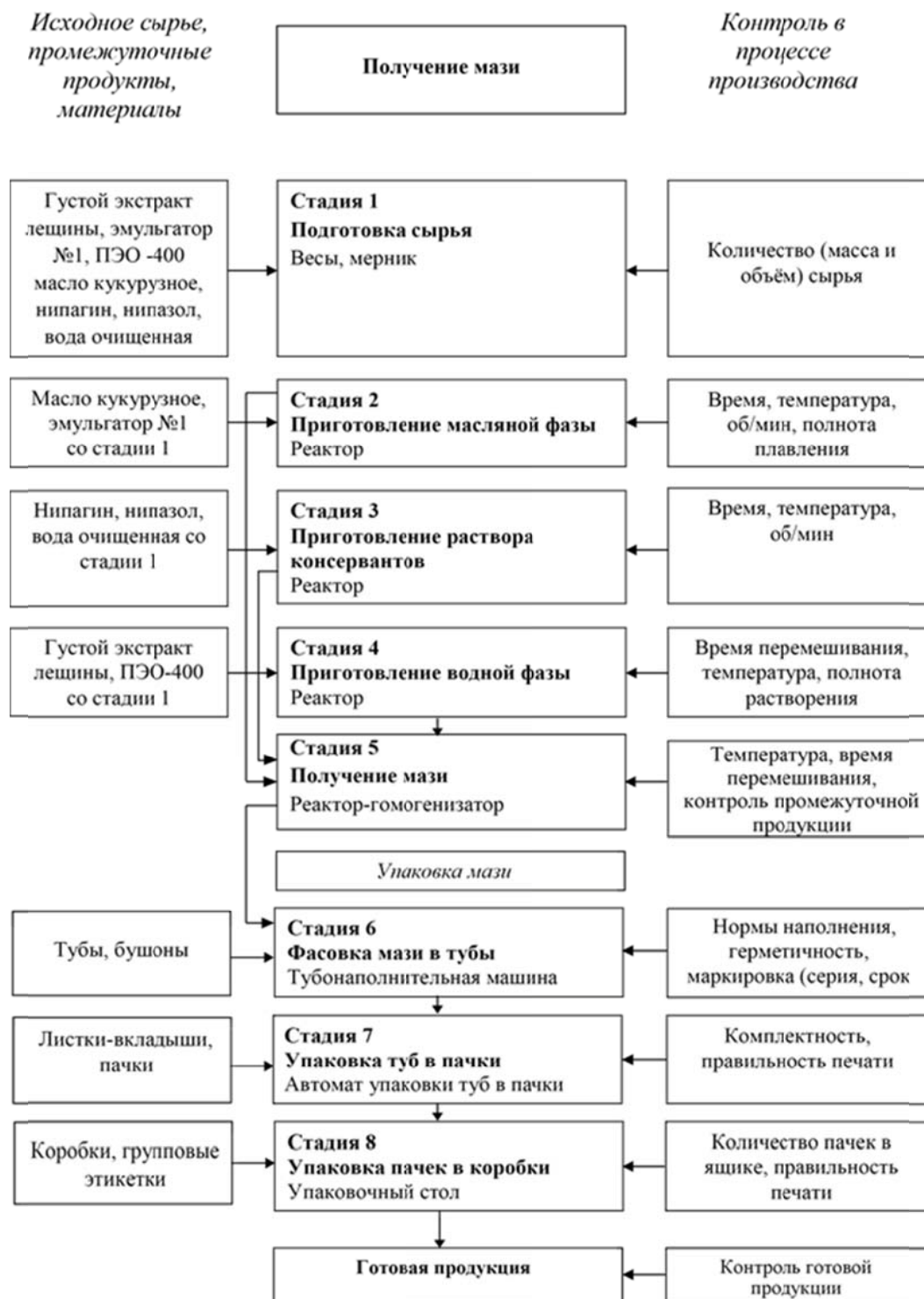


Рис. 4. Технологическая схема получения эмульсионной мази с экстрактом лещины обыкновенной

7. Выводы из проведенного исследования и перспективы дальнейшего развития данного направления

1. Физико-химическими методами анализа выбрана концентрация эмульгатора – 10 %. С помощью микроскопического метода показана степень дисперсности масляной фазы в зависимости от количества эмульгатора № 1.

2. Исследована термическая и коллоидная стабильность образцов мази, ее растекаемость. Установлено, что образцы № 3 и № 4 имеют растекаемость

350 мм², что значительно меньше показателей образцов № 1 (1005 мм²) и № 2 (852 мм²). На основании проведенных исследований была выбрана концентрация эмульгатора № 1 – 10 %.

3. Выбраны рациональные условия эмульгирования. По данным микроскопического анализа и концентрации эмульсии установлен интервал времени перемешивания при скорости 1500 об/мин – 3,5–6 мин.

4. Проведенные исследования позволили разработать состав и технологию мази с экстрактом лещины обыкновенной.

Литература

1. Van den Bos, R. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis [Text] / R. Van den Bos, L. Arends, M. Kockaert, M. Neumann, T. Nijsten // Journal of Vascular Surgery. – 2009. – Vol. 49, Issue 1. – P. 230–239. doi: 10.1016/j.jvs.2008.06.030
2. Профилактика и выявление варикозной болезни вен нижних конечностей у спортсменов [Текст]: монография / ред. Э. В. Науменко, А. А. Хадарцев. – Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. – 158 с.
3. Okley, D. V. Systemic phlebotropic drugs in pharmacotherapy of chronic venous insufficiency of the lower extremities [Text] / D. V. Okley // News of Pharmacy. – 2015. – Vol. 4. – P. 74–77.
4. Gohel, M. S. Pharmacological Agents in the Treatment of Venous Disease: An Update of the Available Evidence [Text] / M. S. Gohel, A. H. Davies // Curr Vasc Pharmacol. – 2009. – Vol. 7, Issue 3. – P. 303–308. doi: 10.2174/157016109788340758
5. Варченко, В. Обзор фармацевтического рынка стран ближнего зарубежья [Электронный ресурс] / В. Варченко, В. Маргитич // Аптека. – 2002. – № 13 (334). – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/33198>
6. Мовсумов, И. С. Биологически активные вещества *Corylus avellana* L., произрастающей в Азербайджане [Текст] / И. С. Мовсумов, Д. Ю. Юсифова, Э. А. Гараев // Химия растительного сырья. – 2013. – № 4. – С. 259–261. doi: 10.14258/jcrpm.1304259
7. Юсифова, Д. Ю. Противовоспалительная активность и сосудоукрепляющие свойства очищенного экстракта из листьев лещины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане [Текст] / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Л. Н. Малаштан, О. М. Шаталова // Азербайджанский Медицинский Журнал. – 2015. – № 3. – С. 93–97.
8. Эмульсии: получение, свойства, разрушение [Текст]: метод. указ. – Самара, 2012. – 18 с.
9. Каряченко, А. А. Влияние содержания эмульгатора на средний размер частиц эмульсии и время эмульгирования [Текст] / А. А. Каряченко, Ю. В. Манжос, Ф. Н. Галиакберова // Наукові праці ДонНТУ. Серія: «Гірничо-геологічна». – 2012. – № 2 (17). – С. 65–70.
10. Марков, В. В. Влияние способа перемешивания технологических жидкостей на их структуру [Текст] / В. В. Марков, Е. В. Киселева // Вестник ИГЭУ. – 2009. – № 3. – С. 38–40.

Дата надходження рукопису 27.03.2017

Юсифова Джамиля Юсиф, кандидат фармацевтических наук, доцент, кафедра фармацевтической химии, Азербайджанский Медицинский Университет, ул. Бакиханова, 23, г. Баку, Азербайджан, AZ1022
E-mail: camilya@inbox.ru

Рубан Елена Анатольевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: ruban_elen@ukr.net