



ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФИТОПЛЁНОК НА ОСНОВЕ НАСТОЙКИ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО. СООБЩЕНИЕ 1.ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА

Туреева Г.М.¹,
Юнусходжаева Н.А.²,
Зоирова М.А.¹

Ташкентский фармацевтический институт кафедра технологии
лекарственных форм¹,
кафедра Организации фармацевтического производства и
менеджмента качества².

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7801184>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2023

Accepted: 03rd April 2023

Online: 05th April 2023

KEY WORDS

Лекарственные фитоплёнки,
настойка горца птичьего,
натрий
карбоксиметилцеллюлоза,
пластификатор глицерин.

ABSTRACT

В статье приведены экспериментальные данные исследований, по разработке оптимального состава лекарственных фитоплёнок содержащих оригинальный отечественный препарат- настойку горца птичьего, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте. В частности, представлены результаты обоснования количества настойки горца птичьего в плёночной массе, выбора оптимального плёнообразующего полимера. С использованием методов математического планирования эксперимента установлены оптимальные количества плёнообразующего полимера-натрий карбоксиметилцеллюлозы и пластификатора глицерина в плёночной массе. Приведены результаты исследований по разработке стандартизации биологически активных компонентов фитоплёнок на основе настойки горца птичьего.

Введение. Вопрос использования экстракционных препаратов для лечения дерматологических заболеваний не теряет своей актуальности. При этом широко используются препараты на основе настоек, жидких экстрактов из растительного сырья, которые применяются чаще в форме мазей, гелей.

Однако, как показывают результаты исследований, проведенные в последние десятилетия, перспективной лекарственной формой использования экстракционных препаратов оказались фитоплёнки. Фитоплёнки представляющие собой пластинки различных размеров, содержащих извлечения из лекарственного растительного сырья, введённых в состав плёнообразователей и предназначенные для оказания местного или резорбтивного действия. Фитоплёнки, содержащие комплекс действующих веществ, полученных экстракцией из растительного лекарственного сырья показали



свою эффективность в дерматологической практике для лечения трудно заживающих ран, язв, воспалений, инфицированных ожогов, дерматитов [1, 2, 5, 7].

С успехом фитоплёнки могут быть применены также и при лечении различных стоматологических заболеваний [9].

Установлено, что введение экстракционных препаратов в состав плёнок позволяет повысить эффективность терапии различных кожных заболеваний [6, 7, 11, 12, 14, 15].

Учитывая, что республика обладает довольно богатым сырьевым запасом лекарственного растительного сырья, актуальными являются исследования, направленные на расширение арсенала отечественных фитопрепаратов.

Повышенный интерес к лекарственным растениям, а также препаратов на их основе связан с рядом таких преимуществ, как мягкое воздействие на организм и снижение до минимума побочных эффектов. Особый интерес представляют фитопрепараты, предназначенные для лечения различных кожных заболеваний.

В результате проведенных исследований ранее нами была получен оригинальный препарат настойка из травы горца птичьего, запасы которого в Узбекистане значительны. На поученную настойку, после всестороннего изучения, была разработана Фармакопейная статья ФС 42-Уз-1249-2016.

Трава горца птичьего (спорыша), имея богатый состав биологически активных веществ, оказывает разностороннее положительное фармакологическое воздействие на организм. Благодаря наличию провитамина А, флавоноидов, витаминов С, Е, К, кумаринов, дубильных веществ, эфирных масел, фенолкарбоновых кислот, соединений кремния лекарственные средства, полученные из спорыша, в основном водные извлечения находят применение и в дерматологической практике.

Известно применение его при аллергических заболеваниях кожи экземе, атопическом дерматите, угрях, фурункулах, псориазе, дерматомиозите. Также препараты горца птичьего, в основном водные извлечения, используют как ранозаживляющее средство при воспалении десен, ожогах, длительно незаживающих ранах, воспалительных заболеваниях кожи, он хорош как болеутоляющее средство при ушибах [10].

Учитывая многостороннее положительное влияние препаратов горца птичьего на терапию дерматологических заболеваний, представляло интерес разработать удобную лекарственную форму настойки горца птичьего в виде дерматологических лекарственных фитоплёнок.

Цель исследования. Учитывая, что исследования, направленные на создание отечественных препаратов в виде полимерных плёнок для лечения ран являются злободневными, целью исследования явилась разработка оптимального состава дерматологических лекарственных фитоплёнок на основе настойки горца птичьего

Материалы и методы. В исследованиях были использованы настойка горца птичьего, а также плёнкообразующие полимеры, глицерин в качестве пластификатора, отвечающие требованиям нормативной документации: European Pharmacopoeia 8th Edition: метилцеллюлоза (МЦ)[01/2014:0345], поливинилпирролидон (ПВП) [07/2011:0685].] натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ)-European Pharmacopoeia



3rd Edition – 1997:0472. - P.547-548, желатин [ГФ X изд., ст. 331], глицерин-ФСР42 Уз-29399767-2020.

В исследованиях были использованы методы оценки качества полученных фитоплёнок, такие как: внешний вид, способность отделяться от поверхности подложки, потенциометрическое определение pH, время растворения, приведенные в нормативной документации: Государственная Фармакопея РФ. – 14 изд.,: 2018., ОФС.1.4.1.0035.18. – Плёнки и литературных источниках [2, 3].

Стандартизацию фитоплёнок по активным компонентам проводили по разработанному нами спектрофотометрическим методом.

Для формирования полимерных плёнок был использован общеизвестный растворный метод [8, 13].

Первоначально, были проведены исследования с целью обоснования в фитоплёнках концентрации настойки горца птичьего. При этом были приняты во внимание рекомендации фармакологов а также показатели фитоплёнок приготовленных из плёночных масс с различным содержанием настойки. Были приготовлены модельные плёночные массы на полимере Na-КМЦ с содержанием настойки горца птичьего от 5; 10; 20 и 25%, соответственно.

Изучение свойств сформированных из них плёнок (внешний вид, способность отставать от поверхности подложки, величина pH и время растворения) позволило установить оптимальное содержание настойки в плёночной массе, которое составило 20%.

Поскольку природа плёнкообразующего полимера всецело определяет физико-механические и биофармацевтические свойства фитоплёнок, в дальнейших исследованиях были изучены следующие полимеры, широко используемые в технологии лекарственных плёнок: МЦ, Na-КМЦ, желатина, ПВП, агар. Составы изученных модельных плёночных масс, с указанными полимерами приведены в таблице 1.

Таблица 1

Составы изученных модельных пленочных масс, содержащих настойку горца птичьего

Компоненты, г Составы	1	2	3	4	5
Настойка горца птичьего	20	20	20	20	20
Na-КМЦ	2,0	-	-	-	
МЦ	-	2,0	-	-	
ПВП	-	-	10,0	-	
Желатина	-	-	-	10,0	
Агар					10,0
Глицерин	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищенная	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100



Из плёночных масс формировали плёнки общеизвестным методом полива [8,]. Для получения плёночных масс сначала из указанных полимеров были приготовлены растворы, к которым затем добавляли настойку горца птичьего и пластификатор глицерин.

Плёночные массы гомогенизировали в течение 30 мин с использованием магнитной мешалки MS-H280-ProMagneticStirrer, после чего их разливали по 10 г на специальные подложки и высушивали при температуре 30-32°C до оптимальной остаточной влажности.

Сформированные фитоплёнки оценивали их по способности отставать от подложки, внешнему виду, однородности, времени растворения и величине рН, по методикам, приведенным в нормативной документации и литературе [2,3]. Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования фитоплёнок на основе настойки горца птичьего, полученных с использованием различных полимеров

Состав №	Изученные показатели			
	Внешний вид	Способность отставать от подложки	Время растворения, мин	Величина рН
1	Удовлетворительный	Легко отставали от подложки	15-18	6,8-7,3
2	Удовлетворительный	Легко отставали от подложки	26-28	6,5-6,8
3	Неудовлетворительный	С трудом отставали от подложки	10-12	6,1-6,4
4	Неудовлетворительный	Легко отставали от подложки	20-22	6,3-6,5
5	Неудовлетворительный	С трудом отставали от подложки	10-12	5,9-6,4

Результатами исследований установлено что, фитоплёнки, полученные на основе МЦ и Na-КМЦ (составы №1 и №2) имели удовлетворительные показатели, как по внешнему виду, так и по способности отставать от поверхности подложки. Однако, фитоплёнки, полученные по составу №1, имели лучшие показатели по времени растворения. Плёнки, сформированные из ПВП, желатина и агара не удовлетворяли по внешнему виду, не обладали достаточной эластичностью, были ломкими по краям.

В зависимости от использованного полимера время растворения приготовленных фитоплёнок находилось в пределах 10-28 мин, а значение рН в интервале 6,1-7,3. Учитывая полученные результаты для дальнейших исследований был выбран состав №1 плёночной массы, содержащий в качестве плёнкообразующего вещества Na-КМЦ.

Учитывая, что концентрация плёнкообразующего полимера и пластификатора определяют во многом физико-механические свойства фитоплёнок, дальнейшие иссле-



дования были направлены на установление оптимальных пределов указанных факторов.

Исследования были проведены с использованием математического планирования эксперимента, в частности по матрице латинского квадрата 3x3[4].

Для этого была изучена зависимость показателей фитоплёнок от концентрации полимера (фактор А) и пластификатора глицерина (фактор В) в плёночной массе.

Уровни изученных факторов приведены в таблице 3.

Таблица 3

Изученные концентрации полимера Na-КМЦ и глицерина в плёночных массах

Факторы	Уровни факторов
А – концентрация Na-КМЦ	a ₁ -1,5%; a ₂ -2,0%; a ₃ -3,0%,
В– концентрация глицерина	в ₁ -1%; в ₂ -2% и в ₃ -3%.

Матрица планирования эксперимента по латинскому квадрату 3 x 3 приведена в таблице 4.

Сформированные фитоплёнки были изучены по следующим параметрам оптимизации: способности отставать от поверхности подложки -Y₁, времени растворения- Y₂, показателю рН- Y₃. Результаты исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4

Матрица планирования эксперимента по латинскому квадрату 3 x 3 и результаты изучения свойств фитоплёнок с настойкой горца птичьего

№ соста ва	Факторы		Изученные показатели		
	А	В	Y ₃ -способность отставать от поверхности подложки**	Y ₂ -время растворения, мин	Y ₁ -величина рН
1	a ₁	в ₁	1	500	5,63
2	a ₁	в ₂	2	505	5,67
3	a ₁	в ₃	2	500	5,71
4	a ₂	в ₁	2	525	5,70
5	a ₂	в ₂	2	520	5,71
6	a ₂	в ₃	3	528	5,70
7	a ₃	в ₁	2	540	5,86
8	a ₃	в ₂	2	560	5,84
9	a ₃	в ₃	2	550	5,90

**Показатель способность отставать от поверхности подложки был оценен по 3 бальной шкале: 1 балл- плёнки не отставали от подложки; 2 балла-плёнки отставали от подложки; 3 балла- плёнки очень легко отставали от подложки.

Выбор наиболее оптимальной концентрации изучаемых вспомогательных веществ проводили с использованием обобщенного параметра оптимизации – функции желательности. На рисунке 1 приведена функция желательности и построенная нами шкала желательности для изученных параметров оптимизации. С



помощью данной функции желательности и построенных шкал изученные показатели (Y_1) , (Y_2) , (Y_3) были переведены в частные значения функции желательности: d_1 ; d_2 ; d_3 , соответственно. По результатам преобразования изученных показателей в частные значения функции желательности была рассчитана обобщенная функция желательности: $D = \sqrt[3]{d_1 \cdot d_2 \cdot d_3}$. Результаты перевода Y_1 , Y_2 , Y_3 в обобщенную функцию желательности (D) представлены в таблице 5.

Таблица 5

Значения обобщенной функции желательности для параметров оптимизации

№ опыта	Частные значения функции желательности для изученных параметров оптимизации			Обобщенная функция желательности $D = \sqrt[3]{d_1 \cdot d_2 \cdot d_3}$
	d_1	d_2	d_3	
1	0	0,750	0,687	0
2	0,5	0,708	0,749	0,643
3	0,5	0,750	0,791	0,667
4	0,5	0,500	0,789	0,582
5	0,5	0,520	0,791	0,591
6	1,0	0,458	0,789	0,713
7	0,5	0,333	0,937	0,539
8	0,5	0,146	0,916	0,406
9	0,5	0,208	0,958	0,464

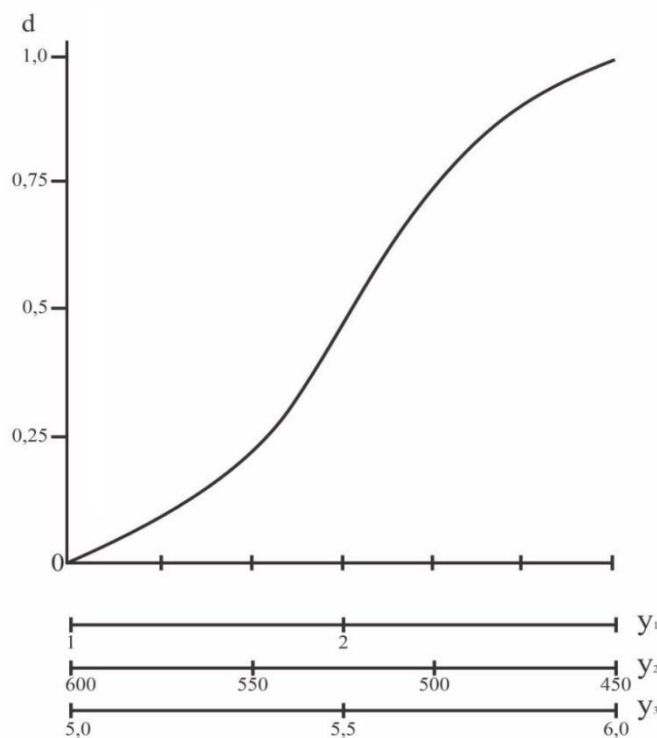




Рис.1. Функция и шкала желательности для параметров оптимизации.

Данные статистического анализа полученных результатов свидетельствует, что по трем параметрам оптимизации ряд предпочтительности по фактору А имел вид: $a_2 > a_1 > a_3$, а по фактору В: $v_3 > v_2 > v_1$, соответственно. Таким образом, результатами проведенных исследований установлено, что оптимальное содержание Na-КМЦ в плёночной массе должно составлять 2%, а глицерина - 3%, соответственно

С целью стандартизации предложенных полимерных лекарственных плёнок были разработаны методы качественного и количественного анализа действующих веществ фитоплёнок.

Для этого были проведены исследования по установлению качественного определения флавоноидов методом ТСХ.

Для определения подлинности плёнку растворили в 50 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют несколько капель 5% спиртового раствора железа окисного хлорида. При этом появлялось темно-голубое или темно-зеленое окрашивание (флавоноиды).

0,2 мл раствора препарата наносили на пластинку «Силуфол» (15x15 см). Пластинку с нанесенной пробой высушивали на воздухе в течение 5 мин., помещали в камеру со смесью растворителей хлороформ-метанол (4:1) и хроматографировали восходящим способом. При проявлении пластинки в УФ- свете отмечались три пятна (R_f около 0,44; 0,54 и 0,61) (флавоноиды).

0,2 мл препарата наносили на пластинку «Силуфол» (10x15 см). Пластинку с нанесенной пробой высушивали на воздухе в течение 5 мин., помещали в камеру со смесью растворителей эфир-бензол (2:8) и хроматографировали восходящим способом. Все процессы выполнялись в темноте. При проявлении пластинки УФ- свете появлялось белое пятно, (R_f около 0,43) (витамин К₁).

Количественное определение. Одну плёнку растворяли в 25 мл воды в мерной колбе ёмкостью 50 мл, доводят объем водой до метки и перемешивали (раствор А). 4 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в 96% спирте и доводили объём раствора 96% спиртом до метки; перемешивали, через 20 мин измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный следующим образом: 4 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1 каплю разведенной хлористоводородной кислоты и доводили объём раствора 96% спиртом до метки. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на авикулярин, в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D * 10 * 25}{330 * V * 4}$$

где:

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

330 - удельный показатель поглощения комплекса авикулярина с алюминия хлоридом при 410нм;



V - количество испытуемого препарата взятого для анализа, мл

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на авикулярин должно быть не менее 0,1%. Результаты количественного определения флавоноидов в исследуемых фитоплёнках приведены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты количественного определения флавоноидов в лекарственных фитоплёнках

(t (P;f)=2,78; P=95 %; n=5; f=4)

$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	ΔX	ΔX_{cp}	E%	$E_{cp}\%$
$X_1=0,180$	0,183	4	0,00001	0,0032	0,0089	0,0039	4,86	2,18
$X_2=0,180$								
$X_3=0,185$								
$X_4=0,185$								
$X_5=0,187$								

Выводы. Обоснована актуальность создания отечественных фитоплёнок на основе настойки горца птичьего. Экспериментально установлена оптимальная концентрация данной настойки в плёночной массе а также выбран плёнокообразующий полимер для данных фитоплёнок. В экспериментах, проведенных по матрице латинского квадрата 3x3 были обоснованы оптимальная концентрация плёнокообразующего Na-КМЦ и пластификатора глицерина в плёночной массе.

Для стандартизации фитоплёнок разработана методика качественного анализа методом ТСХ. Для количественного определения основных действующих веществ флавоноидов разработан спектрофотометрический метод. По результатам анализа сумма флавоноидов в пересчете на авикулярин составила 0,18%, а средняя ошибка метода 2,18 %.

References:

1. Алексеева И.В., Соловьева К.Л., Веселкова Т.А. Разработка состава, технологии и оценка качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов// Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5 URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7174>
2. Государственная Фармакопея РФ. – 14 изд., М.: 2018., ОФС.1.4.1.0035.18. - Плёнки 3262с. Электронный ресурс: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>
3. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных// Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2.- URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5694>
4. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. Планы дисперсионного анализа. Киев: Высш. шк., 1992. 187с.
5. Касенов К.Ж. Фитопленки – достижения и перспективы применения в современной медицине // Клиническая медицина Казахстана. 2012. Т. 24, №1. С. 104-107.
6. Кищенко В.М., Верниковский В.В., Привалов И.М., Шевченко А.М. Пленки в российской медицине и косметологии: история развития, классификация,



технология// Фармация и фармакология. научн-практ.журн.-2020.-Т.8,-вып.2.-С.124-132

7. Кищенко В.М., Степанова Э.Ф. Разработка оригинальной лекарственной формы- пленок ранозаживляющего действия//Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12 (часть 1)– С. 76-78 URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34488>

8. Лосенкова С.О., Крикова А.В. Лекарственные плёнки // Учебно-методическое пособие. Смоленск, 2007.- 36с

9. Лосенкова С.О., Морозов В.Г., Лосенков В.П., Евсеев А.В., Гладкая Ю.В. Ассортимент лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике// Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2019.-Т.18.-№ 4.-С. 229-237.

10. Машковский М. Д. Лекарственные средства— 16-е изд., перераб., испр. И доп.— М.: Новая волна, 2012.-1216 с

11. Мизина П.Г., Куркин В.А., Косарев В.В., Авдеева О.И., Авдеева Е.В., Браславский В.Б., Старостенко А.Г., Правдивцева О.Е. Способ получения лекарственной фитопленки. Патент Российской Федерации.RU 2155071 С1. Дата публикации: 27.08.2000

12. Мокшин Д.С., Емелин Р.Е., Поляков В.В. Технология получения лекарственных фитопленок на основе экстракта таволги вязолистной/ [/Вестник северо-казахстанского университета им. Манаша Козыбаева](#), 2016.- С.94-98

13. Саримсаков А.А., Ли Ю.Б., Рашидова С.Ш. Биоразлагаемые полимерные плёнки- матрица для биологически активных соединений. Т.: «Фан ва технология», 2015- 148с

14. Степанова Э.Ф., Кищенко В.М., Прокущенко Н.В., Цветкова З.Е. Разработка состава и фармакотерапевтические исследования защитных дерматологических плёнок с природными компонентами// Научные ведомости.Серия Медицина. Фармация.-2015.- №22 (219), Выпуск 32.-С.151-153

15. Туреева Г.М., Гоипова Н.Н.Разработка рациональной технологии и изучение стабильности лекарственных фитоплёнок с жидким экстрактом крапивы и календулы// Фармацевтический журнал- 2017.-№4.- С.50-54