

И.А. Комлач

АНАЛИЗ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФЕНОЛОВ И СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЭКСТРАКТОМ ТРУТОВИКА НАСТОЯЩЕГО

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Г.И. Горбачевич

Кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

I.A. Komlach

ANALYSIS OF THE RELEASE KINETICS OF PHENOLIC COMPOUNDS AND STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES OF SOFT DOSAGE FORMS WITH FOMES FOMENTARIUS EXTRACT

Tutor: PhD, associate professor H.I. Harbatsevich

Department of Pharmaceutical Chemistry with the Course of Advanced Training and Retraining

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Изучено высвобождение фенольных соединений и реологические свойства мазей, полученных из экстракта трутовика настоящего (*Fomes fomentarius*). Установлено, что наиболее рациональным является использование гидрофильных и липофильных основ. Разработанный состав комбинированных мазей позволяет достичь наиболее полного высвобождения фенольных соединений.

Ключевые слова: кинетика высвобождения, мазевые основы, реологические свойства, трутовик настоящий.

Resume. The release of phenolic compounds and the rheological properties of ointments obtained from the extract of *Fomes fomentarius* has been studied. It was found that the most efficient approach is the use of hydrophilic and lipophilic bases. The developed formulation of combined ointments allows for the most complete release of phenolic compounds.

Keywords: release kinetics, ointment bases, rheological properties, *Fomes fomentarius*.

Актуальность. В последние десятилетия наблюдается значительный рост научного интереса к трутовым грибам как к перспективному источнику биологически активных веществ (БАВ) для фармацевтической промышленности. Одним из наиболее распространенных дереворазрушающих грибов среди лесных базидиомицетов (от 50 до 76%) является трутовик настоящий (*Fomes fomentarius*). Учитывая, что культура *F. fomentarius* представляет большой интерес в качестве источника широкого спектра вторичных метаболитов, актуальной представляется и задача по разработке лекарственной формы, обеспечивающей терапевтический эффект БАВ. Эффективность мягких лекарственных форм (МЛФ) существенно зависит от двух критических параметров: профиля высвобождения лекарственного средства и реологических характеристик препарата, которые варьируются в зависимости от выбранной основы и вспомогательных веществ.

Цель: изучить высвобождение фенольных соединений и реологические характеристики мягких лекарственных форм на основе экстракта трутовика настоящего.

Задачи:

1. Обосновать выбор оптимального состава мазей на основании биофармацевтических и структурно-механических исследований;
2. Определить степень высвобождения фенольных соединений в жидкую среду по методу Кривчинского;
3. Охарактеризовать реологические свойства образцов.

Материалы и методы. Кинетику высвобождения фенольных соединений (ФС) из образцов МЛФ исследовали методом равновесного диализа по Кривчинскому. В прибор, состоящий из трубки диаметром 30 мм, один конец которой затянута целлофановой пленкой (Visking Dialysis Tubing Type 20/32), помещали навеску мази массой 1,0 г, нанося ее на внутреннюю поверхность плёнки. Трубки опускали в сосуд с 35,0 мл 0,01 М фосфатного буфера с pH 7,4 на 2-3 мм и термостатировали при температуре 37°C. Через определенные промежутки времени (30 мин, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360) из сосуда отбирали аликвоты объемом 5,0 мл с восполнением объема системы. Для определения суммарного содержания ФС использовали реактив Фолина-Чокальтеу (ФЧ).

Изучение реологических характеристик мазей проводили на реометре «HAAKE MARS iQ Thermofisher Scientific» при температуре 25°C. В ходе исследования определяли зависимость напряжения сдвига от градиента скорости сдвига при различных скоростях вращения цилиндра.

Результаты и их обсуждение. Действующим веществом в составе изготавливаемых мазей являлся свежеприготовленный спиртовой экстракт трутовика настоящего, полученный методом перколяции. В качестве мазевых основ использовали липофильные (вазелин, ланолин, масло вазелиновое, масло касторовое), гидрофильные (метилцеллюлоза, ПЭГ 400, ПЭГ 4000) и липофильно-гидрофильные основы. Гидрофильные обладают высокой биосовместимостью и адсорбирующей способностью и широко используются при производстве гелей. В качестве растворителя для экстракта *F. fomentarius* применяли спирт этиловый 70 %, 1,2-пропиленгликоль или диметилсульфоксид, карбопол – в качестве эмульгатора, стабилизатора, суспендирующего вещества, гелеобразующего агента. Состав мазевых основ представлен в таблице 1.

Табл. 1. Составы образцов мазей

Номер мази	Тип основы	Состав мази	
1	Гидрофильная (Гель)	Экстракт ПГ МЦ Вода очищенная	0,2 2,0 0,7 17,1 мл
2	Гидрофильная (Гель)	Экстракт МЦ Спирт этиловый 70% Вода очищенная	0,2 0,7 2,0 мл 17,1мл

Продолжение таблицы 1

3	Гидрогелевая (Гель)	Экстракт Карбопол NaOH Спирт этиловый 70% Вода очищенная	0,2 0,1 9,0 мл 2,0 мл 8,7 мл
4	Липофильная (Мазь)	Экстракт Вазелин Ланолин Масло касторовое	0,2 6,6 6,6 6,6
5	Гидрогелевая (Гель)	Экстракт ПГ Карбопол NaOH Вода очищенная	0,2 4,0 0,1 13 мл 2,7 мл
6	Эмульсионного типа (М/В) (Мазь)	Экстракт Цетиловый спирт SLS Вазелин Спирт этиловый 70% Вода очищенная	0,2 1,5 0,1 5,0 2,0 мл 11,0 мл
7	Эмульсионного типа (М/В) (Крем)	Экстракт Цетиловый спирт Вазелин Вазелиновое масло Спирт этиловый 70% Глицерин Твин 80 Вода очищенная	0,2 3 5 4 2,0 мл 1,0 1,4 3,4 мл
8	Эмульсионного типа (В/М) (Мазь)	Экстракт Вазелин Ланолин Спирт этиловый 70%	0,2 16 2 1,8 мл
9	Липофильная (Мазь)	Экстракт Вазелин	0,1 9,9
10	Гидрофильная (Мазь)	Экстракт ПЭГ 400 ПЭГ 4000 ДМСО	0,1 5,94 3,96 1,9

При оценке зависимости доли высвободившихся ФС из образцов мазей от времени (рисунок 1) было установлено, что мази эмульсионного типа м/в характеризуются большей степенью высвобождения фенольных соединений по сравнению с липофильными мазевыми основами (образцы 4, 9).

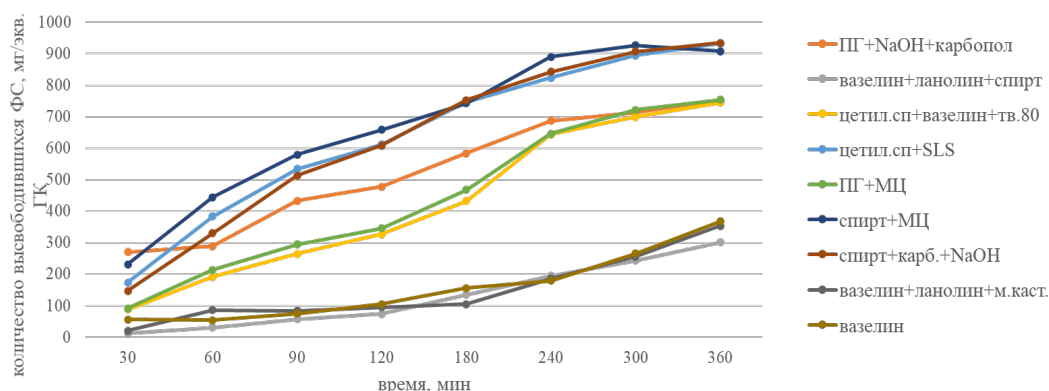


Рис. 1 – Кинетический профиль высвобождения фенольных соединений из образцов мазей

Наиболее полно ФС высвобождаются из мазей, содержащих цетиловый спирт и натрия лаурилсульфат, что может быть связано с созданием стабильной эмульсионной системы, облегчающей диффузию фенолов. Введение карбопола и МЦ в мазевую основу также способствует увеличению степени высвобождения ФС за счет создания защитного слоя, тормозящего процессы агрегации частиц. Хуже всего фенольные соединения высвобождаются из образцов мазей на липофильных основах (ланолин, вазелин). Это связано с низкой растворимостью экстракта в основах, что ограничивает высвобождение. Также важно отметить влияние соразтворителя на профиль высвобождения фенолов: так растворение экстракта в этиловом спирте перед введением в основу, позволяет добиться меньшей степени дисперсности ФС, что в последующем облегчает их диффузию через мембрану.

Для изучения тиксотропных свойств мазей строили график кинетики деформации мазей в координатах «скорость сдвига - напряжение сдвига» при 25°C (рисунок 2).

Полученные кривые показывают петли гистерезиса, при этом восходящая кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от нисходящей кривой, характеризующей восстановление системы, и объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения.

По результатам исследования влияния пластификаторов на реологические свойства мазей при 25°C установлено, что пропиленгликоль, ДМСО, SLS, твин 80 уменьшают вязкость за счет разбавления системы и уменьшения межмолекулярного взаимодействия, а карбопол, метилцеллюлоза способствуют увеличению вязкости. Для образца мази 1, петля гистерезиса резко смещена вправо, обратный ход дает более высокие значения напряжения сдвига при тех же скоростях сдвига, чем прямой ход. Это свидетельствует о плохой стабильности мази – структура разрушается и не восстанавливается полностью. Существует высокий риск расслоения мази при хранении и механическом воздействии.

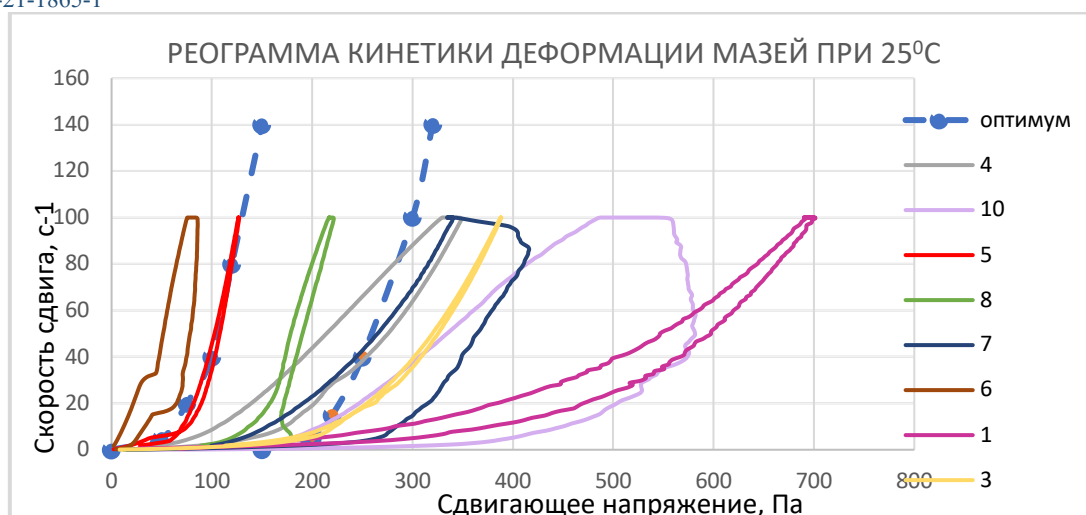


Рис. 2 – Реограмма течения мазей при 25°C

Для исследуемых образцов мазей преимущественно характерен квазипластичный тип течения. Исключение составляют образцы 10 и 7 (табл. 1), обладающие пластично-тиксотропным типом течения. Их петли гистерезиса широкие, при снижении скорости сдвига структура не сразу восстанавливается. Это, вероятно, объясняется наличием в составе ПЭГов, которые способствуют образованию слабых межмолекулярных связей, легко разрушающихся при сдвиге.

Мази 3 и 5, наоборот, характеризуются очень узкими границами петли гистерезиса, что указывает на отсутствие тиксотропии — структура мгновенно восстанавливается после снятия нагрузки.

Исходя из полученных результатов, в пределы оптимума попадают три образца — гидрогелевая (ПГ, карбопол, NaOH, вода очищ.), эмульсионного типа в/м (вазелин, ланолин, спирт) и липофильная (вазелин, ланолин, масло каст.).

Выводы:

1. Установлен вклад природы мазевой основы в скорость высвобождения ФС комбинированных МЛФ, содержащих экстракт трутовика настоящего. При сравнении степени высвобождения фенолов мазевые основы следует ранжировать в таком порядке: эмульсионного типа м/в > эмульсионного типа в/м > гидрофобные.

2. Большинство образцов обладают квазипластичным течением, кроме геля с карбополом (без тиксотропии) и образцов с ПЭГами (выраженная тиксотропия).

Литература

1. Kolundzic, M. Antibacterial and cytotoxic activities of wild mushroom *Fomes fomentarius* / M. Kolundzic, N. Grozdanic // *Industrial Crops and Products*. – 2016. – Vol. 79. – P. 110–115.
2. И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В. // Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы. – 2003. – С. 288.
3. Spectrophotometric determination of the total phenolic content, spectral and fluorescence study / S. Nazish [et al.] // *Journal of Taibah University Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 12. – P. 360–363.