

УДК 615.454.12

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСМОТИЧЕСКОЙ И АДсорбЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ
IN VITRO МАЗЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ СО₂-ЭКСТРАКТА
ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО СЕМЯН**

М.С. Макиева, Ю.А. Морозов

Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ
E-mail: moroz52@yandex.ru

В литературных источниках приводятся сведения, касающиеся положительных эффектов при лечении различных кожных заболеваний, вялогранулирующих ран и трофических язв препаратами на основе лимонника китайского. Целью настоящей работы является разработка мягкой наружной лекарственной формы – мази на основе СО₂-экстракта лимонника китайского семян, для чего были проведены биофармацевтические исследования *in vitro* по выбору оптимальной мазевой композиции, обладающей в наибольшей степени осмотической и адсорбционной активностью. Исследования по определению осмотической активности проводили по общепринятому методу равновесного диализа через полупроницаемую мембрану; адсорбционную активность модельных мазевых композиций регистрировали по их способности сорбировать краситель.

В результате установлено, что все рассматриваемые модельные мазевые композиции обладают осмотической (как по силе действия, так и по продолжительности) и адсорбционной активностью и могут быть использованы на различных фазах раневого процесса.

Ключевые слова. лимонник китайский, мази, мазевые основы, биофармация, осмотическая активность, адсорбционная активность.

**OSMOLYTIC AND ADSORPTIVE ACTIVITIES DETERMINATION IN VITRO OF
OINTMENT COMPONENTS ON THE BASIS OF CO₂ EXTRACT FROM SEEDS OF
SCHIZANDRA CHINENSIS**

M.S. Makieva, Yu.A. Morozov

North Ossetian State University after K.L. Khetagurov, Vladikavkaz
E-mail: moroz52@yandex.ru

There are data about positive effects from treatment of different skin diseases, sluggishly granulating wounds, and trophic ulcers with drugs based on Schizandra chinensis in literature sources. The purpose of this work is elaboration of soft external drug form – ointment on the basis of CO₂ extract of Schizandra chinensis seeds. Biopharmaceutical researches *in vitro* were carried out to choose optimal ointment composition with osmolytic and absorptive activity. Researches on osmolytic activity determination were conducted by the common method of equilibrium dialysis through semi-permeable membrane; adsorption activity of model ointment compositions was registered on their capability to sorb coloring agent. Thus we have established that all model ointment compositions under consideration have osmolytic (by the efficiency as well as by duration) and adsorptive activity and can be used at different stages of wound process.

Keywords: Schizandra chinensis, ointments, ointment bases, biopharmacy, osmolytic activity, adsorptive activity.

Фармацевтическая индустрия – один из важнейших элементов системы здравоохранения, стоящий в настоящее время на пороге коренных изменений, преимущественно направленных на формирование инновационной составляющей, развитие импортозамещения и рост производительности труда.

Как мы знаем, в 2008 году была разработана и принята Стратегия развития фармацевтической промышленности России «Фарма 2020», ориентированная на создание устойчивой национальной индустрии, способной обеспечить население Российской Федерации доступными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами в необходимых количествах. В связи с чем, оптимизация условий производства отечественных субстанций и разработка на их основе лекарственных препаратов вопрос актуальный и своевременный.

Ежегодно в России регистрируется более 12 млн. больных с различными ранами травматического происхождения, что очень часто приводит к развитию гнойных процессов [1, 2].

В литературе приводятся сведения, касающиеся положительных эффектов при лечении различных кожных заболеваний, вялогранулирующих ран и трофических язв препаратами на основе лимонника китайского [3, 4].

Рациональное сочетание растительных препаратов с различными вспомогательными веществами, а также использование оптимальной технологической схемы изготовления мягких лекарственных форм наружного применения (мазей, гелей, кремов и линиментов) значительно расширяют терапевтические возможности фитопрепаратов, в частности, обладающих противовоспалительной и ранозаживляющей активностью [5].

Следует помнить, что ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие лекарственного средства, как вспомогательные вещества. В настоящее время всем известно, что индифферентных вспомогательных веществ нет и что состав лекарственных препаратов должен быть научно обоснован. Любая замена одного вспомогательного вещества на аналогичное другое требует дополнительных биофармацевтических исследований [6, 7].

По мнению ряда авторов, мягкие лекарственные формы антисептического, противомикробного, а главное, ранозаживляющего действия должны обладать осмотической и адсорбционной активностью [8, 9, 10].

Ранее, в проведенных нами экспериментальных предварительных биофармацевтических исследованиях, выполненных путем образования окрашенных комплексов с суданом III, методами диффузии в модельную среду, имитирующую гидрофильно-липофильный баланс кожи и равновесного диализа через полупроницаемую мембрану, а также на основании изучения агрегативной стабильности и величин водородного показателя водных извлечений были отобраны 4 модельных состава на гидрофильных и эмульсионных мазевых основах [11, 12, 13].

Поэтому основной целью настоящей работы является изучение осмотической и адсорбционной активности модельных составов мягкой лекарственной формы – мази на основе CO₂-экстракта лимонника китайского семян.

В эксперименте по изучению осмотической и адсорбционной активности рассматривались модельные образцы гидрофильных и эмульсионных мазевых основ, содержащие в качестве действующего вещества CO₂-экстракт лимонника китайского семян, полученный сверхкритической флюидной экстракцией природным диоксидом углерода, в отсутствие неорганических солей, без остатков растворителя, тяжелых металлов, воспроизводимых микроорганизмов (ООО «Научно-исследовательский Центр Экологических Ресурсов «ГОРО», г. Ростов-на-Дону).

Изучаемые модельные мазевые образцы готовили в лабораторных условиях по общепринятой технологии. Составы исследуемых модельных мазевых основ приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Состав модельных мазевых основ

Компонент	Номер мазевой основы/количество, г			
	1	2	3	4
ПЭО* -400	70,0	-	-	-
ПЭО-1500	30,0	-	-	-
Карбопол-940	-	1,0	-	-
Триэтаноламин	-	0,3	-	-
Масло вазелиновое	-	-	-	100,0
Полисорбат-80	-	0,5	-	-
Аэросил	-	-	-	8,0
Вазелин	-	-	24,0	-
Ланолин безводный	-	-	16,0	-
Вода очищенная	-	До 100,0		-

Примечание: * - Полиэтиленоксид

В дополнении к таблице 1 следует отметить, что модельные мазевые композиции готовили с 5% содержанием CO₂-экстракта лимонника китайского семян.

Используемые материалы: ланолин безводный (ФС 42-2520-99, ООО «Предприятие им. И. Лапина», Россия), вазелин (субстанция ФСП 42-5565-07, ЗАО «Медхим», Россия, г. Самара), масло вазелиновое (субстанция ФСП 42-8726-07, ЗАО «Медхим», Россия, г. Самара), полиэтиленоксид (ПЭО)-400 (ACROS ORGANICS, Бельгия), полиэтиленоксид-1500 (EP/USP, Германия, дистри. Химмед, г. Москва), карбопол (карбомер)-940 (ч., ООО «НПО Альфарм», Россия, г. Ростов-на-Дону), аэросил (ч., ООО «НПО Альфарм», Россия, г. Ростов-на-Дону), триэтаноламин (ч., ООО «Дзержинскимпродукт», Россия, г. Дзержинск), метиленовый голубой (ч.д.а., Испания, расфасовано ООО «АГАТ МЕД», Россия, партия 17900/12, ТУ 2463-044-050-15207-97), вода очищенная (рН 5,0-6,8; ФС 42-2619-97), полисорбат-80 (партия № 40/06032007, производитель «KOLB», Швейцария, поставщик «Финохем»), натрия хлорид (х.ч., ГОСТ 4233-77 изм. 1,2, «ХИММЕД», Россия, г. Москва).

Осмотическую активность устанавливали по общепринятому методу равновесного диализа через полупроницаемую мембрану марки «Купрофан» (площадь поверхности 9 см², толщина 0,09 мм). В качестве приемной среды использовали воду очищенную. Количество поглощенной за счет основ жидкости определяли масс-гравиметрически и выражали в процентах к первоначальной массе основы. Раствором сравнения служил гипертонический 10% раствор натрия хлорида.

Адсорбционную активность изучаемых модельных мазевых композиций регистрировали по их способности сорбировать краситель метиленовый голубой (синий); при этом адсорбционная способность 1 г образца мази должна быть не менее 0,03 г метиленового синего. Данные исследования проводили с использованием фотоэлектроколориметра (КФК-3-01, производство «ЗОМС», Россия, г. Загорск) по методике приведенной Ю.В. Шиковой с соавторами в работе [14].

Опыты проводили в 3 повторностях при длине волны 667 нм с толщиной кюветы 10 мм, результаты проведенных экспериментов статистически обрабатывались с использованием t- критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 0,95.

Основное медико-фармацевтическое требование к мазевым основам, предназначенным для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса, а также при переходе во вторую фазу – наличие у них осмотической активности, обеспечивающей отток гнойно-некротического отделяемого из раны, и обладающей при этом высокими атравматическими свойствами [15].

Для большей визуальной наглядности результаты проведенного эксперимента по изучению осмотической активности модельных мазевых композиций представлены на рисунке 1.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 1, практически все исследуемые модельные мазевые композиции обладают различным по силе и времени осмотическим действием: для модельного состава № 1 величина абсорбированной воды значительно выше всех остальных образцов и составляет 260% при продолжительности адсорбционной способности 24 часа.

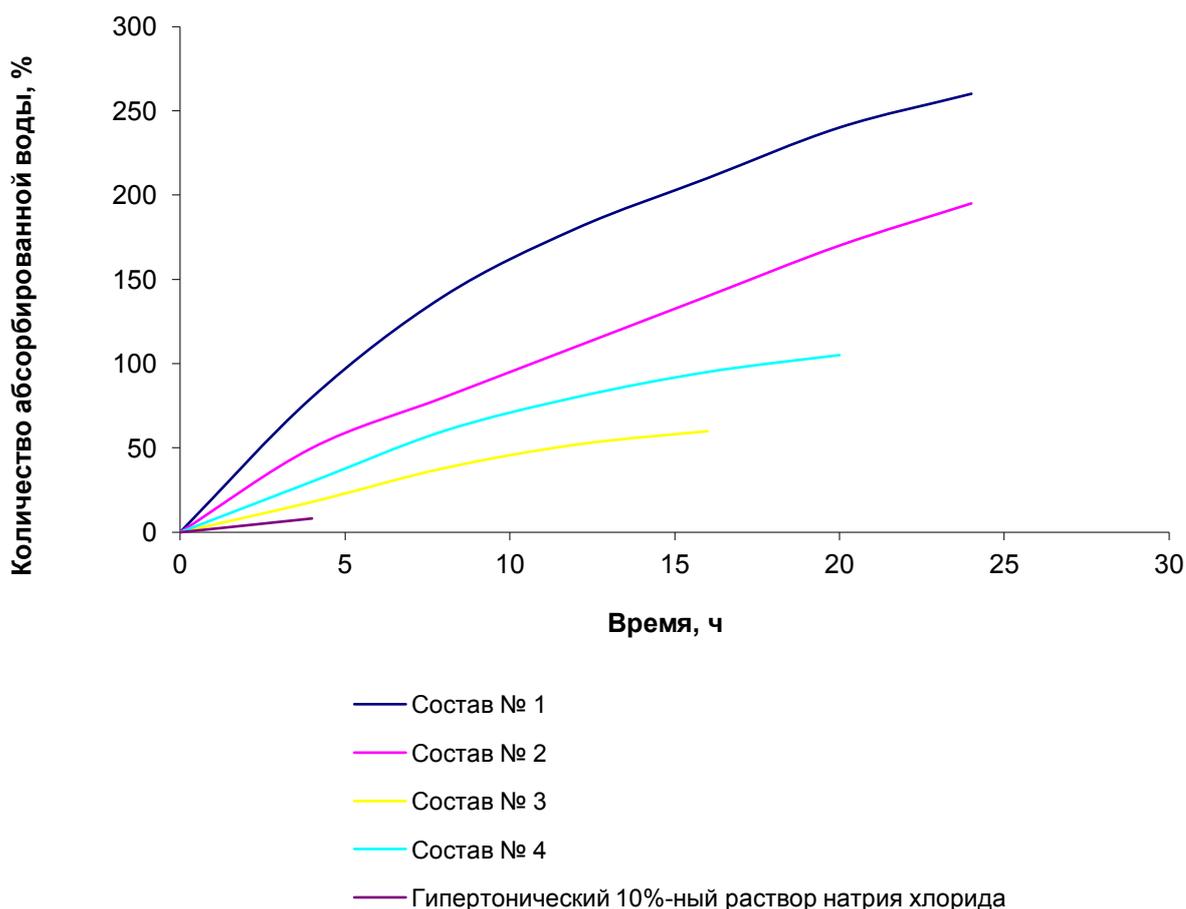


Рисунок 1 – Осмотическая активность изучаемых мазевых составов

Наихудшим по силе и продолжительности осмотическим действием обладает модельный состав №3 – 60% в течение 16 часов эксперимента. Что касается модельных составов №2 и №4, то по силе дегидратирующего действия они уступают мазевой композиции на полиэтиленоксидной основе в 1,3 и 2,5 раз при продолжительности адсорбционной способности в течение 24 и 20 часов соответственно.

Результаты эксперимента по изучению адсорбционной активности исследуемых мазевых составов также представлены нами в виде соответствующей диаграммы на рисунке 2.

Из данных, приведенных на рисунке 2 видно, что адсорбционная активность изучаемых модельных мазевых композиций уменьшается в следующем ряду: состав №1 >

состав №2 > состав №4 > состав №3 ($2,52 \pm 0,03 > 2,28 \pm 0,02 > 0,92 \pm 0,02 > 2,14 \pm 0,03$ соответственно).

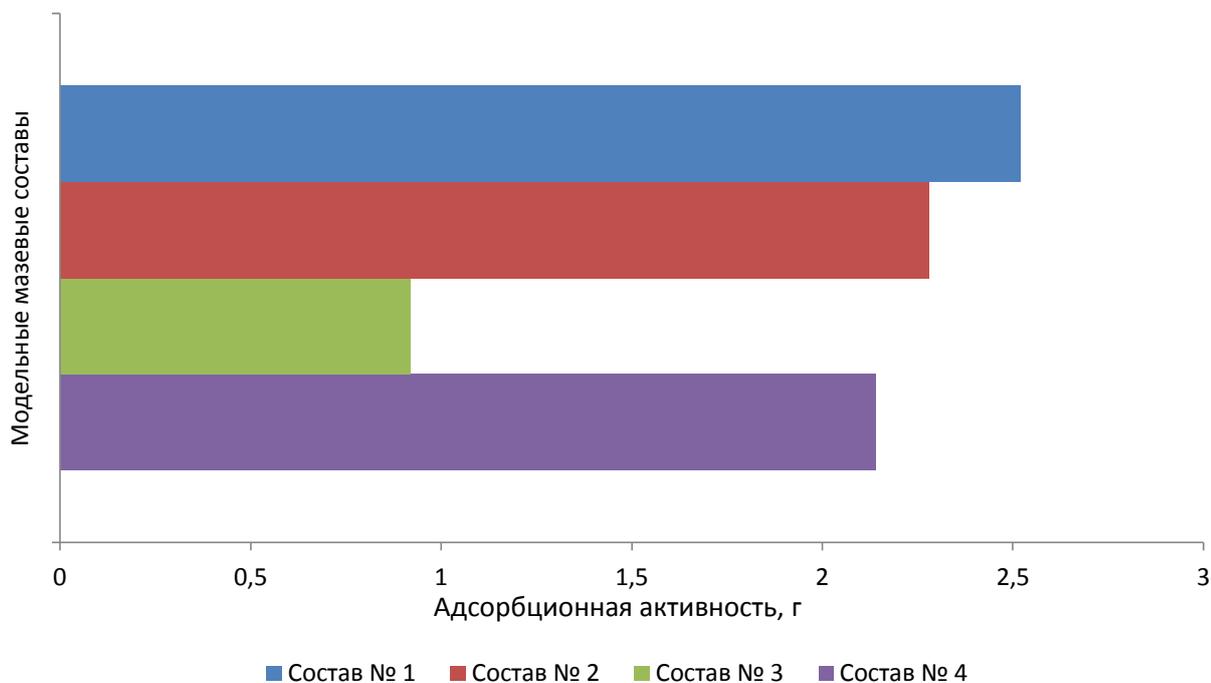


Рисунок 2 – Адсорбционная активность изучаемых мазевых составов

Адсорбционная активность всех испытуемых образцов мазей превышает порогового значения 0,03 г, однако, следует отметить, что модельный состав №3 уступает по данному показателю остальным образцам в среднем в 2,5 раза.

Выводы

На основании проведенных экспериментальных исследований установлено наличие у рассматриваемых модельных мазевых композиций различной осмотической (как по силе действия, так и по ее продолжительности) и адсорбционной активности, что в свою очередь, свидетельствует о возможности использования изучаемых мазевых составов на различных фазах раневого процесса.

Полученные результаты не дают однозначного права выбора оптимальной основы и подразумевают дальнейшее проведение биологических, микробиологических и структурно-механических исследований по выбору оптимального состава мази на основе CO_2 -экстракта лимонника китайского семян.

Библиографический список

1. Биофармацевтические аспекты разработки мази с маслом амаранта для лечения ожоговых и инфицированных ран / В.Ф. Дзюба и др. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – № 1. – С. 142-146.
2. Володина, Т.А. Разработка состава, технологии и норм качества фитогеля репаративного действия: дис. канд. фармацевт. наук. – Пятигорск, 2014. – 136 с.
3. Лебедев А.А. Лимонник. – М.: «Медицина», 1971. – 114 с.
4. Литвинова Т. Великое лекарство китайских императоров от 1000 болезней. Лимонник: как лечиться и как выращивать. – М.: «Астрель», 2012. – 190 с.
5. Семкина, О.А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (Обзор) // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 7. – С. 30-36.
6. Демина, Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1 (2). – С. 8-13.

7. Хишова, О.М. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О.М. Хишова, Т.В. Бычкова, А.А. Яремчук // Вестник фармации. – 2009.– № 4 (46). – С. 97-104.
8. Шикова Ю.В. Биофармацевтическое обоснование составов и разработка технологии производства мягких лекарственных форм: дис. доктора фармацевт. наук. – М., 2005. – 368 с.
9. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев и др. – Харьков: НФаУ «Золотые страницы», 2003.- 288с.
10. Мельников М.В. Разработка составов и технологии приготовления основ и комплексных мазей с высокомолекулярными и низкомолекулярными вспомогательными веществами: дис. ... канд. фармацевт. наук. – Пятигорск, 2011. – 160с.
11. Макиева, М.С. Исследование по выбору оптимального состава мазевой композиции с СО₂-экстрактом семян лимонника китайского / М.С. Макиева, Ю.А. Морозов // Молодые ученые – медицине: материалы XIII науч. конф. молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием 22-24 мая 2014 г. – Владикавказ, 2014. – С. 202-205.
12. Макиева М.С., Морозов Ю.А. Биофармацевтическое исследование мазевых композиций, содержащих СО₂-экстракт семян лимонника китайского // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: материалы V Междунар. научн.-практ. конф. Владикавказ, 2014. С. 146-148.
13. Морозов, Ю.А. Биофармацевтические исследования *in vitro* по выбору оптимальной композиции вспомогательных веществ для создания мази на основе СО₂-экстракта лимонника китайского семян / Ю.А. Морозов, М.С. Макиева // Фармация и фармакология. – 2014. – № 4(5). – С. 57-62.
14. Влияние высокомолекулярных соединений на адсорбционную активность мази / Ю.В. Шикова и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 3 (4). – С. 44-45.
15. Разработка и доклинические исследования мягких лекарственных форм левомецетина и метилурацила на основах с аресполом / О.И. Слюсар и др. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. «Фармация». – 2004. – № 4. – С. 230-235.

Макиева Марина Сергеевна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова», г. Владикавказ. Область научных интересов: технология приготовления лекарств, разработка норм и оценка качества лекарственных средств. E-mail: makieva-marina@yandex.ru.

Морозов Юрий Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова», г. Владикавказ. Область научных интересов: технология приготовления лекарств, трансдермальные лекарственные формы. E-mail: moroz52@yandex.ru.