

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ФИТОПЛЕНОК НА ОСНОВЕ СУХИХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

Алексеева И. В.¹, Соловьева К. Л.¹, Веселкова Т. А.²

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: perm@pfa.ru

²ООО «Большое Загарье», Пермь, Россия (614056, г. Пермь, а/я 5588), e-mail: promed – perm.ru

Разработаны составы и технология пленок лекарственных (фитоленок) на основе полимерных материалов с использованием сухих экстрактов алоэ древовидного, тысячелистника обыкновенного, зверобоя продырявленного и шалфея лекарственного, обладающих антибактериальным, ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами. Данные пленки обладают рядом преимуществ в использовании, фармакологической активности, безопасности и хранении по сравнению с другими лекарственными формами. Введение в лекарственные пленки сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья в качестве активных ингредиентов позволит расширить ассортимент комплексных фитопрепаратов отечественного фармацевтического рынка для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта. Полученные пленки оценивали по ряду физико-химических и технологических показателей, на основании результатов которых был отобран оптимальный состав фитоленок.

Ключевые слова: фитоленки, сухие растительные экстракты, воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND QUALITY EVALUATION PHYTOFILMS BASED DRY PLANT EXTRACTS

Alekseeva I. V.¹, Solovyeva K. L.¹, Veselkova T. A.²

¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia (614990, Perm, street Polevaya, 2), e-mail: perm@pfa.ru

²Ltd. «Bolchoye Zagarye», Perm, Russia (614056, Perm, PO Box 5588), e-mail: promed – perm.ru

There were developed compositions and the technology of medicinal applications (phytofilms) on the base of polymer materials with the use of dry extracts of *Aloe arborescens*, *Achillea millefolium* L. (Yarrow), *Hypericum perforatum* L. (St John's wort) and *Salvia officinalis* L. having antibacterial, wound-healing and anti-inflammatory properties. These applications have a number of advantages of use, pharmacological activity, drug safety and storage as compared with other dosage forms. Introduction in medicinal applications (phytofilms) of dry extracts from plant raw material as active ingredients allows to widen the assortment of complex herbal medicinal products of Russian pharmaceutical market for the treatment of inflammatory diseases of oral mucosa. The obtained applications (phytofilms) were evaluated according to a number of physical, chemical and technological indices, which served as criteria to select the optimal composition of herbal applications (phytofilms).

Key words: phytofilms, dry herbal extracts, inflammatory diseases of the oral mucosa.

Введение

Изучение эпидемиологии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит, пародонтит) свидетельствует о широком распространении данной патологии у пациентов. К причинам возникновения этих заболеваний можно отнести инфекции полости рта, в том числе и грибковые, последствия аллергических реакций, заболевания ЖКТ, инфекционные и системные заболевания человека [1].

Важной проблемой является поиск оптимальных средств для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР). Успех лечения зависит не только от правильного выбора действующего компонента, но и от лекарственной формы, пути ее

введения. Традиционно применяемые для лечения указанной патологии мази, кремы, гели, специальные зубные пасты, таблетки для рассасывания, растворы для полоскания и др. наряду с достоинствами имеют и недостатки. В частности, они недостаточно обеспечивают точность дозирования ЛС, не позволяют сохранить постоянство их концентрации из-за разбавления раневым экссудатом и неравномерности контакта ЛФ с пораженными тканями. Учитывая перечисленные недостатки, перспективна разработка состава и технологии пленок лекарственных на основе полимерных материалов, в том числе с использованием лекарственного растительного сырья.

В настоящее время в России прослеживается устойчивая тенденция к увеличению потребительского интереса к лекарственным средствам из арсенала народной медицины, в частности, к лекарственным растительным средствам. Без лекарственных растений невозможно представить современную профилактику и терапию большинства заболеваний.

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 80 % населения Земли применяет для лечения главным образом средства традиционной медицины, большая часть из них препараты растительного происхождения – сборы, экстракты, индивидуальные вещества, выделенные из растений. В развитых странах четверть применяемых лечебных средств – это препараты на основе биологически активных веществ растений. В России лекарственные средства растительного происхождения составляют около половины от общего арсенала медикаментов [3].

Стоит также отметить и менталитет российского населения. Благоприятное отношение потребителей к лекарственным средствам из растительного сырья сформировалось благодаря многовековым традициям и огромному опыту народной медицины. Фитотерапия является самостоятельным методом отечественной традиционной медицины, а фитопрепараты – официальными лекарственными средствами.

Таким образом, использование экстрактов в качестве субстанций для изготовления пленок лекарственных позволит расширить ассортимент комплексных фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Положительным при создании такой лекарственной формы является обеспечение фармакологического действия при минимальном проявлении или отсутствии побочного эффекта и аллергических реакций, наличие комбинированного действия, за счет входящих в состав экстрактов биологически активных веществ, точность дозирования и постоянство концентрации биологически активных веществ в течение продолжительного времени, прочная фиксация к поврежденным тканям слизистой оболочки полости рта, достаточная газопроницаемость для нормального протекания репаративных процессов, а также пролонгации действия [5].

Всё это привело нас к идее создания пленок лекарственных на основе сухих растительных экстрактов, предоставленных для исследований компанией ООО «Большое Загарье» (г. Пермь).

Цель исследования – разработка состава, технологии и оценка качества пленок лекарственных (фитопленок) на основе сухих экстрактов из алоэ древовидного, тысячелистника обыкновенного, зверобоя продырявленного и шалфея лекарственного, обладающих антибактериальным, ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами.

Материал и методы исследования

С целью выбора оптимального состава было изучено около 30 композиций пленкообразующих составов биodeградирующих полимеров и пластификаторов природного и синтетического происхождения (натрия альгинат, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль-400 и глицерин), представляющих собой различные соотношения пленкообразователей и пластификаторов.

Результаты исследования. Критерием отбора на первоначальном этапе являлся удовлетворительный внешний вид (однородность, хорошее отставание от подложки, отсутствие микротрещин и разрывов, эластичность, толщина пленок). В результате отсеивающего эксперимента установлено, что использование Na – КМЦ и МЦ в количестве более 5 % приводит к формированию толстых и хрупких пленок, менее 2 % – слишком тонких и непригодных к применению; на основе ПВП получали липкие, неэластичные и тонкие пленки. При использовании натрия альгината менее 2 % приводит к формированию слишком тонких пленок, рвущихся при снятии; при использовании в количестве свыше 4 % приводит к образованию микротрещин. Анализ результатов введения в качестве пластификаторов различных вспомогательных веществ показал следующее: при использовании глицерина в концентрации более 4 % образуются липкие пленки, ПЭГ-400 не обеспечивает достаточной эластичности.

Таким образом, на основании предварительных исследований выбрано 8 композиций, состав которых представлен в табл. 1.

Композиции исследуемых составов

№ п/п составов	Содержание компонентов, %				
	Na КМЦ	МЦ	Na альгинат	ПВП	Глицерин
1	3				2
2			3		2
3			3		4
4		3			2
5	1		1	1,6	3
6	0,5		2		2
7	2		2		3
8	3				4

Следующий этап заключался в выборе оптимальной композиции матрицы. Критериями отбора служили следующие показатели качества пленок: рН водного раствора, толщина и влажность, значения которых представлены в табл. 2.

Таблица 2

Технологические параметры фитопленок

Номера п/п составов	рН	Толщина, мм	Влажность, %
1	6,10 ± 0,05	0,189 ± 0,02	9,5 ± 0,1
2	6,05 ± 0,03	0,229 ± 0,01	8,9 ± 0,1
3	6,15 ± 0,03	0,476 ± 0,02	12,3 ± 0,1
4	6,15 ± 0,03	0,301 ± 0,01	6,1 ± 0,1
5	6,10 ± 0,04	0,112 ± 0,01	5,4 ± 0,2
6	6,05 ± 0,03	0,442 ± 0,02	5,7 ± 0,1
7	6,20 ± 0,02	0,342 ± 0,02	10,7 ± 0,2
8	6,30 ± 0,04	0,415 ± 0,02	12,1 ± 0,4

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что все растворы пленок имеют нейтральную реакцию среды, а оптимальными значениями таких показателей, как толщина и влажность, обладают пленки составов № 1, № 2 и № 7 (табл.3). Данные композиции основ были выбраны для дальнейших исследований.

Таблица 3

Составы выбранных композиций

№ составов	Содержание компонентов, %			
	Na альгинат	Na КМЦ	Глицерин	Воды очищенной
1		3	2	95
2	3		2	95
7	2	2	3	93

На основании изучения литературных данных в отобранные образцы вводили 1 % в пересчете на сухую массу фитопленки следующие сухие экстракты лекарственных растений: шалфея лекарственного; тысячелистника обыкновенного; зверобоя продырявленного; алоэ древовидного.

При выборе концентрации сухих экстрактов в поливочном растворе нами учитывался коэффициент «усушки» пленок, который в среднем равен 10.

Полимерные плёнки получали методом испарения растворителя. Технология плёнок включает 3 основных стадии: изготовление полимерной композиции путем смешивания растворов полимера-носителя, пластификатора и сухих экстрактов, деаэрацию и розлив на подложки с последующей сушкой в сушильном шкафу при температуре 40-45 °С в течение 17 часов или в режиме естественной сушки при комнатной температуре в течение 72 часов. После высушивания из пленочных листов вырезались образцы пленки размером 1x2 см (средняя терапевтическая доза).

В ходе эксперимента было установлено, что пленки, высушенные при комнатной температуре, имели более качественный внешний вид.

Оценку качества фитопленок проводили по следующим показателям: внешний вид и размеры пленки, время растворения, значение рН водного раствора, определение средней массы, однородность массы, время растворения, механическая прочность, паропроницаемость.

По внешнему виду полученные фитопленки представляют собой эластичные пластины от светло-коричневого до желтовато-зеленого цвета с характерным запахом, без механических включений и пузырьков воздуха с размером: ширина (1±0,2) см, длина (2±0,2) см, толщина (0,253 ± 0,015) мм.

Определение средней массы. Среднюю массу образца пленки определяли взвешиванием 10 пленок с точностью до 0,0002 г. Массу отдельных пленок определяли взвешиванием порознь 20 образцов с точностью до 0,0002 г. Отклонение в массе для пленок до 0,1 г и менее не должно превышать ± 10 % [2]. Средняя масса пленок состава № 1

составила в среднем $0,05347 \pm 0,003$ г, состава № 2 – $0,07288 \pm 0,003$ г, состава № 3 – $0,08339 \pm 0,004$ г.

Показатель «Однородность массы». Определение проводили в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм» (ОФС 42-0130-09).

Время растворения. Время полного растворения исследуемой лекарственной формы в среднем для состава № 1 составило $21,50 \pm 0,75$ мин, для состава № 2 – $39,75 \pm 0,83$ мин, для состава № 3 – $50,40 \pm 0,57$ мин. Полученные результаты свидетельствуют о возможности пролонгированного действия лекарственных средств в очаге инфекции.

Значение рН водного раствора фитопленок проводили потенциометрическим методом на иономере универсальном [4]. Результаты исследований показали, что растворы пленок выбранных составов имеют нейтральную реакцию среды $6,14 \pm 0,03$ и входят в пределы физиологического значения рН слюны. Таким образом, использование данной лекарственной формы для лечения заболеваний полости рта не будет вызывать дискомфорта и нарушать физиологического равновесия в ротовой полости.

Способность исследуемых объектов противостоять разрушению под действием различных деформаций определяли тензиометрическим методом при растяжении на разрывной установке. Предел прочности рассчитывали по формуле: $G = \frac{F}{S}$, где G – механическая прочность на разрыв, н/м^2 ; F – усилие растяжения, н; S – площадь поперечного сечения образца, м^2 . В результате проведенного эксперимента выяснилось, что более прочными оказались фитопленки состава № 1 ($41,25 \pm 1,26 \text{ н/м}^2 \times 10^5$) по сравнению с пленками составов № 2 и № 3 ($13,38 \pm 0,93$ и $26,78 \pm 0,86 \text{ н/м}^2 \times 10^5$ соответственно).

О фибриллярности структуры пленки, ее порозности и степени аэрации нижележащих под пленкой тканей судили по изучению паропроницаемости. Паропроницаемость рассчитывали по формуле: $X = \frac{P_1 - P_2}{St}$, где X – паропроницаемость, $\text{г/м}^2 \times \text{ч}$; P_1 – масса стакана при первом взвешивании, г; P_2 – масса стакана при втором взвешивании, г; S – площадь пленки, через которую происходит испарение, м^2 ; t – время испарения, ч. Результаты исследования показали, что паропроницаемость пленок состава № 1 выше ($99,45 \pm 2,54 \text{ г/м}^2 \times \text{ч}$), чем паропроницаемость пленок составов № 2 и 3 ($86,73 \pm 2,17 \text{ г/м}^2 \times \text{ч}$ и $65,48 \pm 1,93 \text{ г/м}^2 \times \text{ч}$).

Критерием стабильности ЛП при хранении являлось определение потери в массе фитопленки при высушивании, значение которой в среднем составило $11,35 \pm 0,95$ %.

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что по показателям средняя масса, механическая прочность и паропроницаемость не удовлетворяют составы № 2

и № 3. Наиболее удовлетворительными свойствами обладает пленка состава № 1. На основании анализа полученных в ходе эксперимента результатов установлено, что основа состава Na – КМЦ, глицерин, вода очищенная в соотношении 3 : 2 : 95 максимально удовлетворяет всем физико-химическим и технологическим показателям.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования по созданию лекарственных фитопленок на основе продуктов природного происхождения позволили разработать оптимальные составы лечебно-профилактических средств с пролонгированным высвобождением действующих веществ. Длительное чрезкожное воздействие малых доз терапевтически активных веществ позволяет рекомендовать разработанные лекарственные формы не только для лечения, но и профилактики слизистых оболочек полости рта.

Список литературы

1. Алексеева И. В. Биофармацевтические исследования биорастворимых лекарственных пленок с анилокаином / И. В. Алексеева, Т. Е. Рюмина, В. И. Панцуркин, Т. Ф. Одегова // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т.41. – №9. – С. 49-52.
2. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. – М., 1987. Вып.1 – 336 с.; М., 1990. – Вып. 2. – 397 с.
3. Кудашев А. Н. Фитопрепараты в ассортименте аптек / А. Н. Кудашев // Фармацевтическое обозрение. – 2002. – №2. – С. 10-13.
4. Меркулова Е. В. Технология и стандартизация стоматологических пленок с бишофитом и геля с натрия фторидом: Автореф. дис... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 2006. – 33 с.
5. Мизина П. Г. Фитопленки в фармации и медицине / П. Г. Мизина // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 338-339.

Рецензенты:

Белоногова В. Д., доктор фармацевтических наук, доцент, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Олешко О. А., доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития России, г. Пермь.