

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА БОСВЕЛИИ ПИЛЬЧАТОЙ

М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, Н. Б. Демина, Е. В. Миронова, А. И. Бардаков

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Минздрава России*

Поступила в редакцию 1.08.2016 г.

**Аннотация.** В статье описаны основные этапы разработки состава и технологии дерматологического геля сухого экстракта босвеллии пильчатой. На основе результатов изучения технологических и реологических характеристик опытных образцов геля с сухим экстрактом выбран состав лекарственной формы.

**Ключевые слова:** сухой экстракт босвеллии пильчатой, дерматологический гель, реология.

**Abstract.** The article describes the main stages of the development of composition and technology of dermatological gel with dry extract of boswellia serrate. Was selected the optimal composition of dermatological gel based on the results of a study of the technological, rheological and biopharmaceutical characteristics of experimental samples.

**Keywords:** dry extract of boswellia serrate, dermatological gel, rheology.

В последние годы неуклонно растет интерес к препаратам природного происхождения. Сухой экстракт босвеллии пильчатой является перспективной субстанцией для разработки новых лекарственных форм, для лечения таких широко распространенных заболеваний, как ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра и др., за счет противовоспалительного, противовоспалительного и обезболивающего действия. Основными активными веществами экстракта босвеллии пильчатой являются пентациклические тритерпеновые кислоты:  $\beta$ -босвеллиевая, ацетил- $\beta$ -босвеллиевая, 11-кето- $\beta$ -босвеллиевая и ацетил-11-кето- $\beta$ -босвеллиевая. Босвеллиевые кислоты проявляют специфическое ингибиторное действие на синтез лейкотриенов, тем самым снижая воспаление в суставах. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов, которые нарушают синтез гликозаминогликанов, тем

самым ускоряя повреждения сустава, пораженного артритом, босвеллиевые кислоты значительно снижают деградацию гликозаминогликанов. [1]

Применение высушенной смолы босвеллии пильчатой (*Boswellia serrata*) – ладана в традиционной восточной медицине насчитывает не одну сотню лет. В Европейской Фармакопее 7-го изд. (EPH7.0), приведена монография на ладан индийский как лекарственную субстанцию. В настоящее время экстракт босвеллии применяется в России, странах Ближнего Востока, Европе и США в составах пероральных и наружных средств при заболеваниях костной ткани. [1, 2]

Целью настоящего исследования является разработка состава и технологии геля сухого экстракта босвеллии пильчатой для лечения воспалительных заболеваний.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе использовали стандартизованный экстракт босвеллии с содержанием босвеллиевых кислот 65% производства компании Naturex

© Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б., Миронова Е. В., Бардаков А. И., 2016

С.А. Франция. Гелеобразователи: альгинат натрия Protanal CR 8223 (FMC BioPolymer), гидроксипропилцеллюлоза Klucel® (Ashland), гидроксизтилцеллюлоза Natrosol® 250G (Ashland), блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена Poloxamer 407 (BASF), редкосшитый акриловый полимер Carbopol ETD 2020 (Lubrizol), а также эмульгатор Lanette®SX, представляющий собой смесь цетеарилового спирта, натрий лаурил сульфата и натрия цетеарил сульфата, (Cognis GmbH); консерванты нипагин и нипазол (Kunshan Shenglong LTD.); корригент запаха – эфирное масло мяты перечной.

Технология получения экспериментальных образцов заключалась в получении гелевой основы по методике, рекомендованной для данного полимера, добавлении консервантов, введения в готовую основу спиртового раствора сухого экстракта босвеллии пыльчатой, добавлении расплава эмульгатора и тщательном перемешивании. Корригент запаха добавляли в последнюю очередь.

Образцы гелей на основе Protanal CR 8223 получали по следующей методике: гелеобразователь диспергировали в 1/3 необходимого количества воды очищенной при температуре 80°C, оставляли для набухания, затем добавляли оставшиеся 2/3 холодной воды очищенной при перемешивании. [3]

Образцы гелей на основе гидроксипропилцеллюлозы Klucel® и гидроксизтилцеллюлозы Natrosol® получали путем медленного диспергирования гелеобразователя в воде очищенной, нагретой до температуры 50°C. [4]

Для получения гелей на карбополе, полимер просеивали на поверхность воды очищенной и оставляли для набухания при комнатной температуре в течение 30 минут. После набухания Carbopol ETD 2020 для образования стабильного геля необходимо провести нейтрализацию 0.1 N раствором гидроксида натрия.

Образцы гелей на основе Poloxamer 407 получали «холодным методом». Необходимый объем воды очищенной охлаждали до 5°C. При постоянном перемешивании к растворителю добавляли полимер. Полученную дисперсию выдерживали при соблюдении температурного режима 4-6 °C 30 минут, затем нагревали образцы до комнатной температуры и образования вязкого прозрачного геля. [5]

Агрегативную стабильность полученных образцов определяли центрифугированием в течение 5 минут при 3000 об/мин после хранения при

комнатной температуре в течение 1, 7 и 20 суток по коэффициенту кинетической устойчивости, рассчитываемому по формуле:

$$K_k = H_1/H_2, \quad (1)$$

где  $H_1$  – высота слоя жидкости, выделившейся при центрифугировании;  $H_2$  – высота слоя всего образца в пробирке [6].

Определение pH водного извлечения проводили в соответствии с методикой ГФ XIII на pH-метре Аквилон pH-410.

Осмотическую активность образцов гелей оценивали гравиметрически, методом равновесного диализа по формуле [7,8]:

$$\Delta Q_{H_2O} = \frac{M_1 - M_0}{M_{\text{навески}}} \quad (2)$$

где  $\Delta Q_{H_2O}$  – количество поглощенной воды в %;  $M_1$  – масса диализного блока в каждый момент времени;  $M_0$  – первоначальная масса диализного блока;  $M_{\text{навески}}$  – масса навески геля

Реологические показатели лекарственной формы определяли на коаксильном ротационном вискозиметре Lamu Reology RM 200 (Франция), программное обеспечение RHEOMATIC.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение влияния метода введения в основу сухого экстракта босвеллии на стабильность геля. Сухой экстракт босвеллии обладает резко гидрофобными свойствами, краевой угол смачивания водой очищенной составляет  $22.5 \pm 3^\circ$  (рис. 1), очень плохо растворим в воде, однако хорошо растворим в 95% этиловом спирте. Поэтому изучали возможность введения в лекарственную форму сухого экстракта по типу суспензии и в виде спиртового раствора.

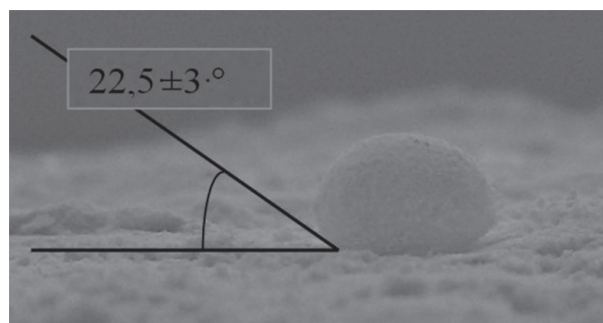


Рис. 1. Краевой угол смачивания водой очищенной сухого экстракта босвеллии пыльчатой.

Гель на Carbopol ETD 2020, в который ввели экстракт по типу суспензии, при нанесении на кожу оставлял на поверхности эпителия белый налет сухого экстракта босвеллии пыльчатой.

Для получения гомогенного геля сухой экстракт босвеллии растворяли в спирте этиловом

95% в соотношении 1:6 и вводили при перемешивании в гелевую основу. При введении в состав лекарственной формы более концентрированного раствора, в геле наблюдалось образование хлопьевидного осадка. При введении в состав лекарственной формы разведенного раствора, вместо геля образовывалась клейкая неоднородная масса. Таким образом, оптимальным способом введения сухого экстракта в гелевую основу является добавление 17.0% раствора экстракта в спирте этиловом 95%. Спирт этиловый в умеренной концентрации в составе лекарственной формы будет оказывать местно раздражающее действие, тем самым способствуя усилению терапевтического эффекта.

Разработка состава геля с экстрактом босвеллии пальчатой.

Одним из критических показателей качества гелей является их агрегативная стабильность в процессе хранения. [6] Гели представляют собой трехмерные структуры, связанные между собой физическими и химическими взаимодействиями. Гель, как дисперсная система, стремится к равновесию, изменяет свою микроструктуру: нековалентные связи разрушаются или перестраиваются. В некоторых гелях происходят процессы ретроградации (повышения вязкости вследствие частичной кристаллизации полимерных цепей) и синерезиса (снижение вязкости, нарушение одно-

родности). [10] В связи с этим обоснование эмульгатора и его концентрации становится важным фрагментом разработки лекарственной формы.

С целью обоснования типа гелеобразователя и концентрации эмульгатора получены составы на пяти гелеобразователях с концентрациями эмульгатора Lanette®SX от 1.0 до 3.0%, сухой экстракт босвеллии пальчатой в образцы вводили в виде этанольного раствора. (табл.1)/

Агрегативную стабильность образцов изучали путем определения кинетической устойчивости в процессе хранения при комнатной температуре – спустя 1, 7 и 20 дней с момента изготовления. Результаты представлены в таблице 2.

Наиболее стабильными в процессе хранения оказались образцы на гелеобразователях Carbopol ETD 2020 (состав 3.3) и Poloxamer 407 (состав 2.3); с концентрацией эмульгатора Lanette®SX 3.0%. Однако, гель состава 2.3 при наблюдении за агрегативной устойчивостью в течение 20 дней при комнатной температуре подвергся синерезису ( $K_k=3,5$ ).

На основании проведенных исследований для дальнейшего изучения выбран состав, приведенные в таблице 3.

*Изучение показателей качества стабильного состава дерматологического геля с сухим экстрактом босвеллии пальчатой.* Согласно ОФС ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази» определение pH во-

Таблица 1.

*Составы гелей с сухим экстрактом босвеллии пальчатой на основе различных гелеобразователей*

№ состава Гелеобразователь	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3	5.1	5.2	5.3
Protanal CR8223	20.0	20.0	20.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>Poloxamer 407</b>	—	—	—	20.0	20.0	20.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>Carbopol ETD 2020</b>	—	—	—	—	—	—	0.75	0.75	0.75	—	—	—	—	—	—
<b>Klucel®</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5.0	5.0	5.0	—	—	—
<b>Natrosol® 250 G</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5.0	5.0	5.0
<b>Lanette® SX</b>	1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0

Таблица 2.

*Коэффициенты кинетической устойчивости образцов гелей сухого экстракта босвеллии пальчатой в процессе хранения*

Состав, № Хранение, сутки	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3	5.1	5.2	5.3
1	0.35	0.38	0.28	0.36	0.23	0.08	0.4	0.11	0.06	0.37	0.4	0.27	0.4	0.29	0.25
7	0.38	0.4	0.38	0.4	0.3	0.1	0.4	0.26	0.06	0.4	0.4	0.34	0.4	0.34	0.32
20	0.4	0.4	0.4	0.4	0.36	0.35	0.4	0.35	0.1	0.4	0.4	0.36	0.4	0.39	0.38

дного извлечения является обязательным показателем качества для мягких лекарственных форм. По литературным данным оптимальным диапазоном рН лекарственных препаратов для аппликации на кожу является 5.5-6.0. [9] Водородный показатель водного извлечения дерматологического геля с экстрактом босвеллии выбранного состава равен  $6.09 \pm 0.1$ .

Таблица 3.

Состав дерматологического геля с сухим экстрактом босвеллии пальчатой

Состав	Количество, г
Сухой экстракт босвеллии пальчатой	5.0
Carbopol ETD 2020	0.75
Lanette®SX	3.0
Нипагин/нипазол (1:3)	0.04
Спирт этиловый 95%	30.0
Вода очищенная	до 100 г

Осмотическая активность является важным показателем качества не только для гелей, наносимых на слизистые оболочки, но и для лекарственных форм, наносимых на кожу. Некоторые гелевые основы, являясь высоко осмотически активными, могут вызывать неприятные ощущения «стянутости» и «сухости». Осмотическая активность образца дерматологического геля с экстрактом босвеллии на Carbopol ETD 2020 равна  $221.8 \pm 5\%$ . По литературным данным разработанный состав обладает умеренной осмотической активностью. [7,8]

Определение реологических характеристик мягких лекарственных форм не входят в число обязательных фармакопейных требований, однако, они являются важными параметрами оценки качества лекарственных форм на этапах разработки, изучения стабильности и при выборе условий производства. Для достоверной оценки реологических характеристик разрабатываемой вязко-пластичной лекарственной формы важен выбор температуры проведения эксперимента, учитывая условия производства, хранения, применения лекарственной формы, и диапазона сдвиговых напряжений, прилагаемых к системе в процессе производства, дозирования в упаковку и применения.

Реологические характеристики геля с сухим экстрактом босвеллии пальчатой определяли при двух температурах –  $20^\circ$  и  $32^\circ$  С, в диапазоне скоростей сдвига от 0 до  $500 \text{ с}^{-1}$ .

Наиболее полно и наглядно реологические свойства образца геля босвеллии описывают реограммы, выраженные в разных системах координат (рис.2 А-Г). На реограмме 2А, в координатах

зависимости вязкости от напряжения сдвига, изображены кривые вязкости при последовательном увеличении сдвиговой силы от 0 до  $500 \text{ с}^{-1}$  и её уменьшении от  $500$  до  $0 \text{ с}^{-1}$ , имеющие вид «петель гистерезиса». Восходящий и нисходящий участки кривой вязкости не совпадают при малых скоростях сдвига, что говорит о том, что системе недостаточно времени для полного восстановления своей структуры. Наблюдается тенденция восстановления структуры геля после приложения силы при скорости сдвига  $196.7 \pm 0.5 \text{ с}^{-1}$  динамическая вязкость на нисходящем участке кривой вязкости составляет  $1.23 \pm 0.02 \text{ Па} \cdot \text{с}$ , а на восходящем участке –  $1.01 \pm 0.02 \text{ Па} \cdot \text{с}$ . Это подтверждает реограмма (рис. 2 В), где кривая вязкости приведена в координатах времени.

При изучении кривых течения наблюдается схожее поведение геля при температуре  $20^\circ\text{C}$  и  $32^\circ\text{C}$ : в диапазоне скоростей сдвига от 100 до  $300 \text{ с}^{-1}$  напряжение сдвига постоянно и составляет  $261.0 \pm 0.5 \text{ Па}$  и  $213.0 \pm 3.0 \text{ Па}$  соответственно, затем напряжение сдвига растет в интервале от  $300 \text{ с}^{-1}$  до  $500 \text{ с}^{-1}$ , и далее плавно снижается при  $500 - 100 \text{ с}^{-1}$ . Наличие плато возможно обусловлено характерным для карбополов высоким пределом текучести, когда происходит резкое падение вязкости более чем в 2 раза при приложении силы при скоростях сдвига от 100 до  $200 \text{ с}^{-1}$  (рис. 2А-Б). Дерматологический гель на основе карбопола является вязко-упругой системой с псевдопластическим типом течения и выраженным пределом текучести.

По симметричности кинетической кривой скорости сдвига (рис.2 Г) можно судить об условиях ротационного теста для определения тиксотропного поведения системы – «большой сдвиг-малый сдвиг-большой сдвиг».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны и обоснованы состав и технология получения дерматологического геля сухого экстракта босвеллии пальчатой. На основе результатов изучения технологических, реологических характеристик и стабильности экспериментальных образцов гелей выбран состав на основе Carbopol ETD 2020. Следующим этапом исследования планируется изучение стабильности лекарственной формы в естественных условиях и методом «ускоренного старения».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демина Н.Б. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии / Н.Б.

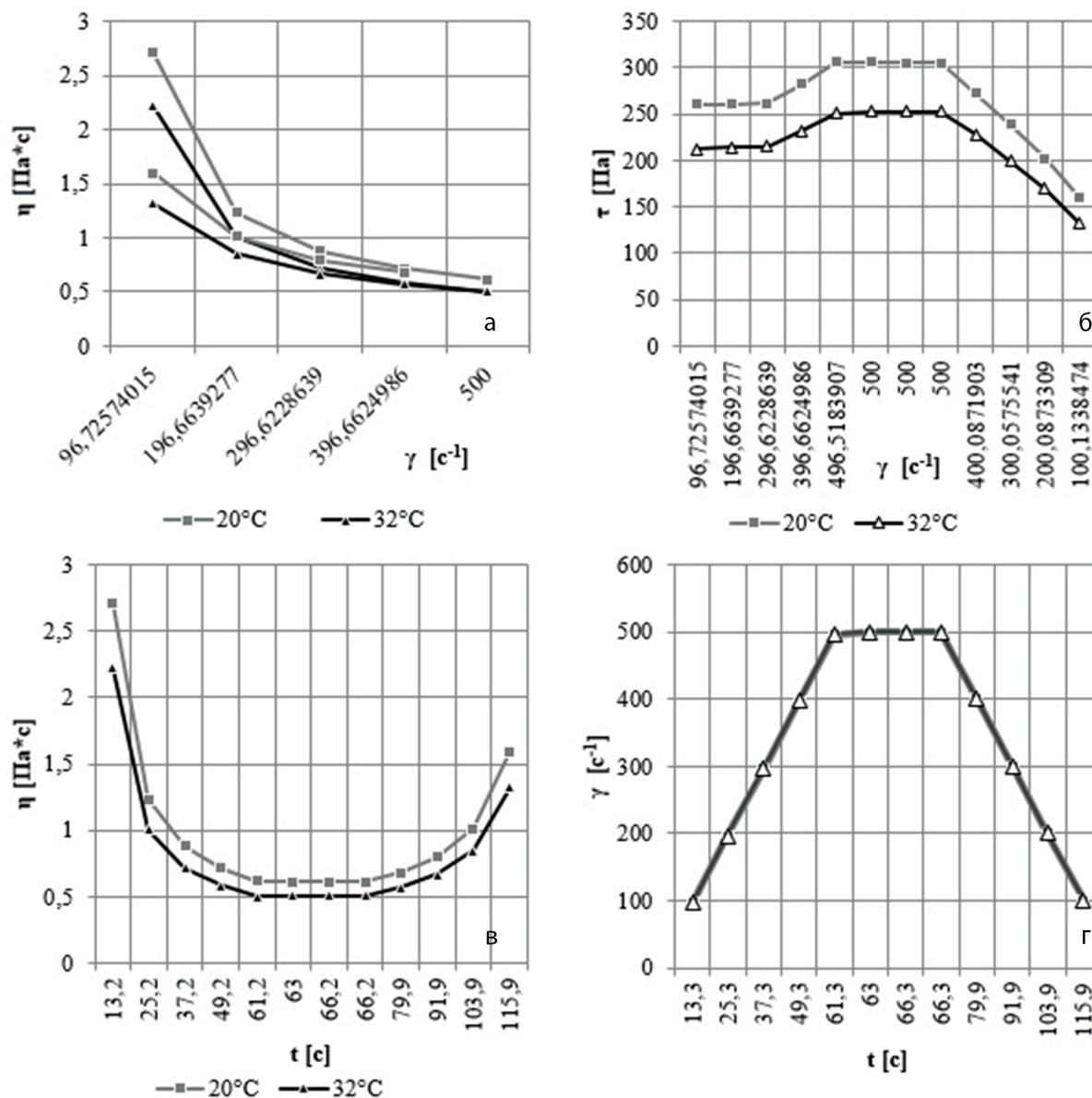


Рис. 2. А – кривая вязкости (зависимость динамической вязкости от скорости сдвига); Б – кривая течения (зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига); В – кинетическая кривая вязкости (зависимость динамической вязкости от времени); Г – кинетическая кривая скорости сдвига (зависимость скорости сдвига от времени).

Демина, М.Н. Анурова, Тарек Асфура // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2013. — № 3 (4). — С. 30-42.

2. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM. — 2011. — Vol.1. — 3162p.

3. Материалы презентации компании FMC Bio Polymer. Alginates. URL: [http:// www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com) (дата обращения 06.12.2015)

4. Трофимов С., Ashland Speciality Ingredients. Материалы семинара XV Международной выставки «Pharmtech – технологии фармацевтической индустрии», 25-28 ноября 2013 года, Москва.

5. Анурова М.Н. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. — 2015. — №9. — С. 39-46.

6. Федотова А.А. Разработка и исследование вагинальных гелей сорбентами оксиметилурацилом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Уфа, 2011. — 191 с.

7. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике / И.М. Перцев [и др.] // Вестник фармации. — 2002. — №2 (30). — С. 7-10.

Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б., Миронова Е. В., Бардаков А. И.

8. Манджиголодзе Т.Ю. Определение осмотической активности исследуемых мазей с экстрактами робинии и солодки / Т.Ю. Манджиголодзе, Н.А. Романцова // Здоровье и образование в XXI веке. — 2011. — Т.13, №3. — С. 366-367.

9. Анурова М.Н. Мягкие лекарственные формы – типы, характеристики, регламентации

/ М.Н. Анурова, Н.Б. Демина // Фармация. — 2014. — №8. — С. 44-48.

10. Ofner С.М., Klech-Gelotte “Gels and jellies” in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Health Care, New York. 3rd edition. — 2007. — p. 1875.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

*Анурова М. Н., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета.*

*Тел.: 8(903)2790259*

*E-mail: amn@yandex.ru*

*I.M.Sechenov First Moskow State Medical University*

*Anurova M. N., Ph.D., assistant professor of pharmaceutical technology department of pharmaceutical faculty*

*Ph.: 8(903)2790259*

*E-mail: amn@yandex.ru*

*Бахрушина Е. О., аспирант кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета.*

*Тел.: 8(905)7843052*

*E-mail: bachrauschenh@mail.ru*

*Bakhrushina E. O., post-graduate student of pharmaceutical technology department of pharmaceutical faculty*

*Ph.: 8(905)7843052*

*E-mail: bachrauschenh@mail.ru*

*Демина Н. Б., д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета.*

*Тел.: 8(926)8763346*

*E-mail: nbd217@mail.ru*

*Diomina N. B., Ph.D., professor of pharmaceutical technology department of pharmaceutical faculty*

*Ph.: 8(926)8763346*

*E-mail: nbd217@mail.ru*

*Миронова Е. В., аспирант кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета*

*Тел.: 8(925)0373255*

*E-mail: katrinmillen13@gmail.com*

*Mironova E. V., post-graduate student of pharmaceutical technology department of pharmaceutical faculty*

*Ph.: 8(925)0373255*

*E-mail: katrinmillen13@gmail.com*

*Бардаков А. И., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета*

*Тел.: 8(916)5316937*

*Bardakov A. I., Ph.D., assistant professor of pharmaceutical technology department of pharmaceutical faculty*

*Ph.: 8(916)5316937*