



УДК 615.32:615.014.2:615.454.1

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕЖИМУ ВИГОТОВЛЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

О. І. Бурбан, Т. М. Зубченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

zubchenkotamara7@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
01.02.2022

Після доопрацювання / Revised:
11.02.2022

Прийнято до друку / Accepted:
14.02.2022

Ключові слова:

комбінований гель;
сік очитку великого;
кверцетин;
жирні олії;
технологія;
променеві uszkodження шкіри.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Розробка технології комбінованого гелю «Біоседум плюс» для терапії променевих uszkodжень шкіри.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження стали зразки комбінованого гелю на основі соку очитку великого; жирних олій обліпихи, шипшини та звіробою; кверцетину, виготовлені із використанням різних технологічних параметрів. Для стабілізації основи комбінованого гелю та введення до її складу жирних олій, використали комплексний емульгатор Lanette SX та антиоксидант бутилоксіанізол. Гліцерин використовували для отримання суспензії кверцетину та солюбілізації ефірних олій кориці та лимону (ароматизатори гелю). Дослідження проводили за методиками Державної фармакопеї України.

Результати й обговорення. Розроблено технологію комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс» для профілактики і терапії променевих uszkodжень шкіри на основі соку очитку великого, жирних олій обліпихи, шипшини, звіробою (2:1:1), а також кверцетину та визначено критичні точки його технології.

Технологічний режим отримання гелевої основи (процес набухання має відбуватися при температурі не вище 60 °C при перемішуванні при 250 об/хв) підтвердили мікроскопічним методом. Вплив тривалості гомогенізації на ступінь дисперсності встановлювали шляхом перемішування зразків за обраної швидкості – 2000 об/хв упродовж 10, 20, 30, 40, 60 хв. Композицію олій та бутилоксіанізол вводили в основу у вигляді емульсії, а кверцетин – тонкодисперсної суспензії при диспергуванні гліцерином із наступним розведенням соком очитку великого.

Висновки. Обґрунтовано технологічний процес та розроблено технологію комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс», який складається зі стадій отримання гелевої основи, отримання емульсії, отримання суспензії, виготовлення комбінованого гелю, фасування гелю в полімерні контейнери, пакування у пачки, пакування пачок у коробки. Визначено технологічні та критичні параметри отримання комбінованого гелю.

Вступ. За останні десятиліття в усьому світі спостерігається зростання кількості злоякісних новоутворень шкіри. У деяких країнах показники захворюваності вийшли на лідируючі позиції в структурі всієї онкопатології і складають від 11 до 30 % [1, 2].

Одним із провідних методів лікування злоякісних новоутворень різних органів і тканин є променева терапія. Щорічно променеве лікування проходять понад пів мільйона онкологічних хворих – 45,9 %, в тому числі 30,9 % – в самостійному варіанті і 15,0 % – у комбінації з іншими методами [1].

При проведенні променевого лікування у хворих із злоякісними пухлинами потенційно можливі дві проблеми: неповна регресія пухлини і пошкодження навколишніх здорових тканин. Функціональні й органічні зміни в тканинах, спричинені дією іонізуючої радіації, залежно від виразності клінічних проявів, поділяють на променеві реакції і променеві ушкодження (або ускладнення) шкіри [1–3].

Характерною рисою променевих ушкоджень шкіри є тривалий, прогресуючий і нерідко рецидивуючий перебіг, приєднання інфекційних ускладнень, порушень мікроциркуляції, трофічних і обмінних процесів у опромінених тканинах. Наразі є актуальною проблема подальшої реабілітації шкіри, включно розробку лікарських засобів для терапії променевих ускладнень. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку свідчить, що для місцевої терапії широко застосовують лікарські засоби на основі синтетичних субстанцій, що може спричинити розвиток місцевої та системної побічної дії. Тому розробка лікарських засобів на основі рослинної сировини, що мають вищий ступінь безпеки та не поступаються в ефективності, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

За результатами попередніх досліджень, було розроблено та експериментально обґрунтовано склад комбінованого гелю «Біоседум плюс» на основі біогенного стимулятора, соку очитку великого, кверцетину та жирних олій обліпихи, шипшини і звіробою для профілактики та лікування променевих ушкоджень шкіри при місцевому застосуванні [1, 2, 5].

Мета роботи: розробка технології та визначення критичних точок при виготовленні комбінованого гелю «Біоседум гель» для місцевого застосування протизапальної, ранозагоювальної та репаративної дії у терапії запальних, променевих ушкоджень шкіри.

Матеріали і методи. Для дослідження використовували зразки комбінованого гелю на основі соку очитку великого, жирних олій обліпихи, шипшини і звіробою та кверцетину, виготовлені із застосуванням різних технологічних параметрів та порядком уведення діючих речовин [1, 2, 6]. Допоміжними речовинами обрано гідроксietилцелюлозу (ГЕЦ), комплексний емульгатор Lanette SX. Склад і співвідношення компонентів комбінованого гелю було підтвер-

джено фізико-хімічними, біофармацевтичними та реологічними дослідженнями.

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів кверцетину, ступінь дисперсності олійної фази гетерогенної системи визначали методом мікроскопії за допомогою лабораторного мікроскопа Granum R-40 (Китай) з вбудованою цифровою відеокамерою DCM 310 при збільшенні у 400 разів, що дало змогу виміряти лінійні розміри в режимі реального часу і на статичному зображенні [6]. Для візуалізації зображень зроблені знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми Top View 3,7.

Диспергування здійснювали на змішувачі MI-2 для рідких та емульсійних лікарських форм протягом 30 хв із різною швидкістю (500, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000 об/хв).

Вплив тривалості гомогенізації на ступінь дисперсності встановлювали шляхом перемішування зразків за обраної швидкості – 2000 об/хв упродовж 10, 20, 30, 40, 60 хв. Для оцінки якості виготовлених зразків використовували такі показники: зовнішній вигляд, в'язкість та ступінь дисперсності.

Результати й обговорення. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю включало: отримання гелевої основи, отримання емульсії, отримання суспензії та виготовлення комбінованого гелю.

Гелеву основу готували за загальноприйнятою технологією [2, 7]. При виготовленні гелевої основи використовували воду, нагріту до 50, 60, 70 та 80 °С, та встановили, що оптимальна температура для набухання гелеутворювача (55 ± 5) °С.

За результатами досліджень, підвищення температури понад 60 °С призводить до крайового змочування ГЕЦ із закупорюванням пор із подальшим утворенням агломератів розміром до 1,5–5 мкм, для яких потрібен буде додатковий час для розчинення, це доводить, що процес набухання має відбуватися при температурі не вище 60 °С.

При розробці м'яких лікарських форм найбільш критичними параметрами порошоків, що входять до складу гелю, є розмір частинок, форма, мікроструктура поверхні, механічні властивості, фракційний склад (рис. 1, 2).

Результати рисунка 1 свідчать, що субстанція кверцетину належить до кристалічної моноклінічної системи. Частинки мають анізодіаметричну форму, з уламками на поверхні. Фактор форми становить 0,2. Значення округлості наближається до 0. Частинки здатні до агломерації. Застосування мікроскопічного методу дає можливість встановити, що основний розмір частинок неподрібної субстанції коливається в інтервалі 1–0,1 мкм (рис. 2). Визначення фракційного складу неподрібної субстанції ситовим аналізом показало перевагу частинок розміром 100 мкм (рис. 2).

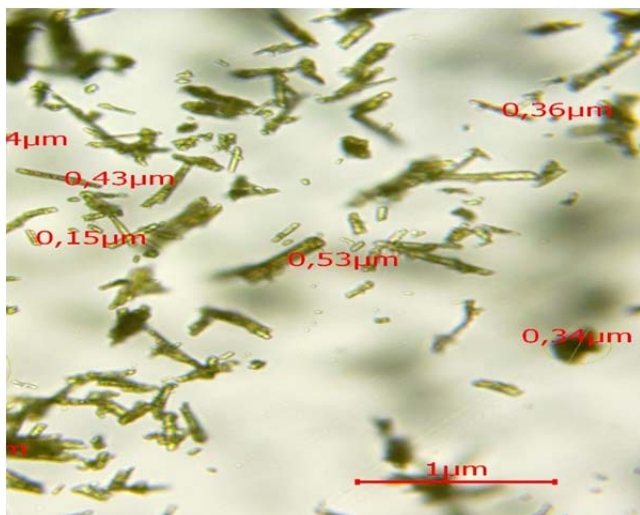


Рис. 1. Мікросвітлина форми та розміру частинок кверцетину.

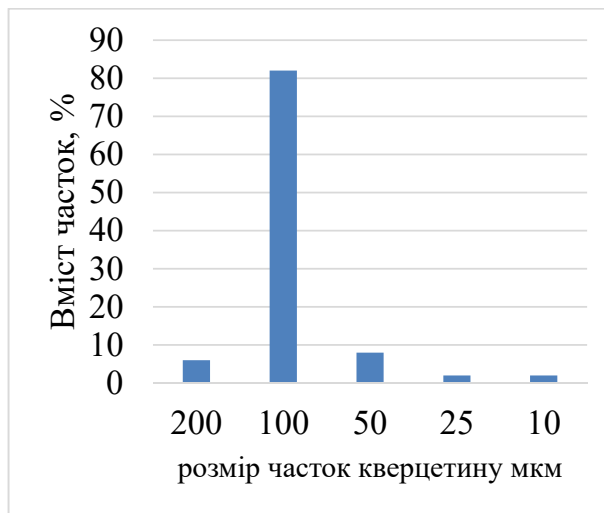


Рис. 2. Фракційний склад субстанції кверцетину.

Аналіз літературних джерел показав, що кверцетин практично не розчинний в кислих та основних середовищах, етанолі, воді очищеній та майже не змочується водою – \cos кута змочування наближається до 0 (0,25), незначно етанолом – \cos кута змочування = 0,45 [8]. Тому кверцетин вводили за типом суспензії.

Для встановлення оптимального способу введення кверцетину до складу комбінованого гелю його вводили безпосередньо в гелеву основу у вигляді суспензії. Дослідження продовжили з визначенням підходящої рідини для диспергування за правилом Дерягіна та виготовлення однорідної суспензії з використанням соку очитку великого та гліцерину. Мікросвітлина суспензії кверцетину, збільшені у 400 разів, наведено на рисунках 3 і 4.

За даними рисунка 4, введення кверцетину, диспергованого гліцерином, сприяє утворенню однорід-

ної системи, про що свідчить рівномірний колір та однаковий розмір частинок дисперсійного середовища, близько 0,7 мкм.

Уведення олій обліпихи, звіробою та шипшини до гідрофільної основи комбінованого гелю здійснювали за типом емульсії о/в. На водяній бані розтоплювали 5,0 комплексного емульгатора Lanette SX при температурі 70 ± 5 °C, додавали антиоксидант бутилоксіанізол (БОА). Отриманий розплав змішували з композицією жирних олій і поступово додавали підігріту до температури 70 ± 5 °C воду очищену.

Обґрунтування швидкості перемішування при емульгуванні проводили подальшими дослідженнями, в яких вивчали вплив швидкості та часу перемішування на структурну в'язкість і середні розміри частинок олійної фази гетерогенної системи (рис. 5).

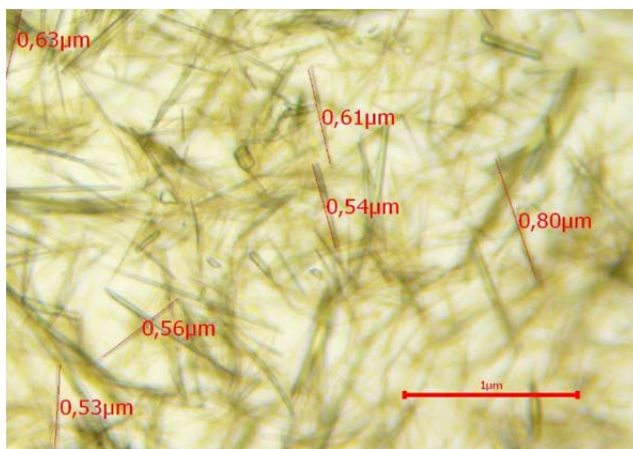


Рис. 3. Мікросвітлина суспензії кверцетину, диспергованого соком очитку великого.

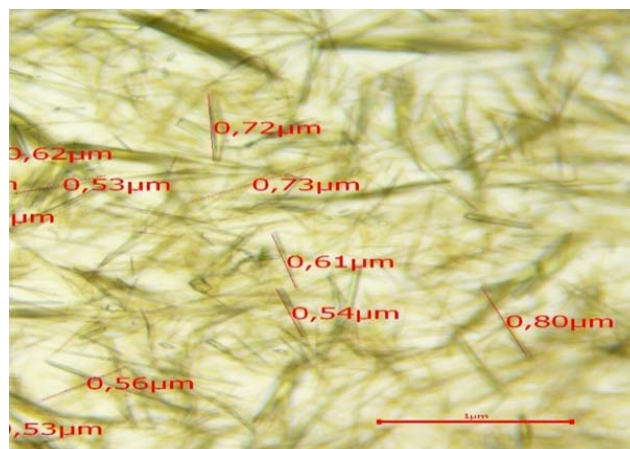


Рис. 4. Мікросвітлина суспензії кверцетину, диспергованого у гліцерині.

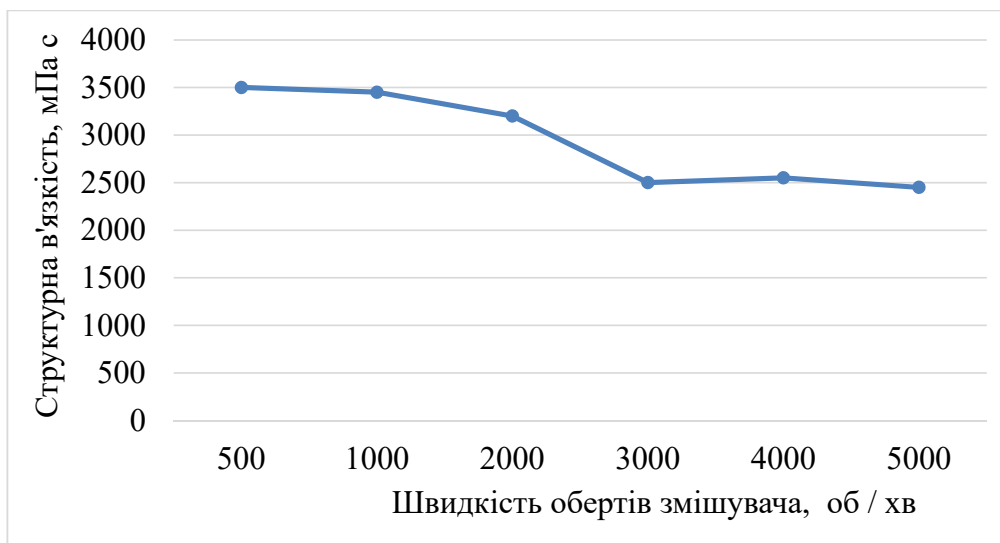


Рис. 5. Залежність структурної в'язкості від швидкості перемішування емульсії.

За даними рисунка 5, із підвищенням швидкості до 2000 об/хв структурна в'язкість зразків знаходиться в межах 3200–3400 мПа·с. Результати визначення впливу швидкості перемішування показали, що зі збільшенням цього показника зростає дисперсність та однорідність емульсійної системи. Зважаючи на це, було встановлено, що швидкостей перемішування 500, 1000, 1500 об/хв недостатньо для одержання однорідної тонкодисперсної гетерогенної системи. Проте за швидкості понад 2000 об/хв, цей показник знижується до 2500 мПа·с. При цьому процес пере-

мішування супроводжується утворенням значної кількості пухирців повітря, що може призвести до зниження стабільності в процесі зберігання та застосування комбінованого гелю (рис. 6–9).

Отже, за результатами проведених досліджень, емульсію отримували при швидкості перемішування інгредієнтів 2000 об/хв.

Не менш важливим під час опрацювання технології є визначення тривалості перемішування емульсійної фази. Вивчення впливу часу перемішування на розміри частинок дисперсної фази при

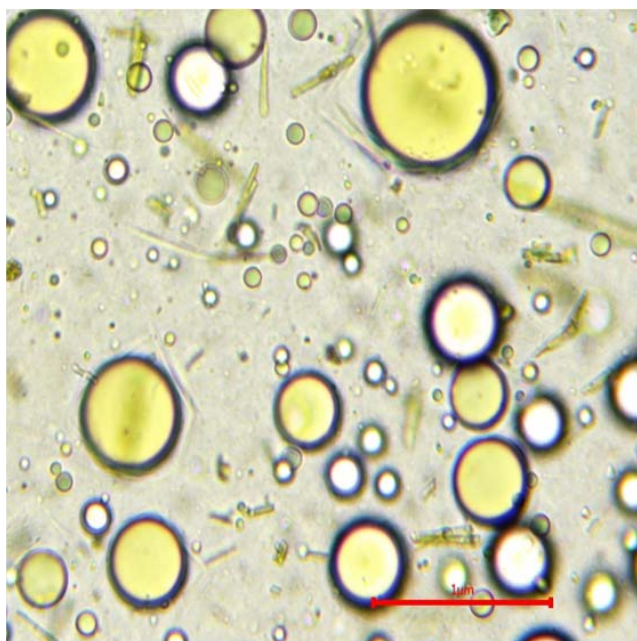


Рис. 6. Мікросвітлина емульсії, отриманої при перемішуванні зі швидкістю 500 об/хв.

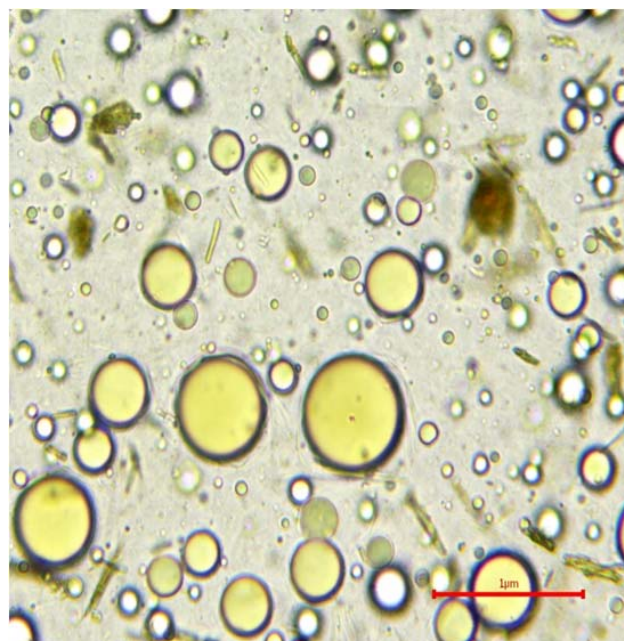


Рис. 7. Мікросвітлина емульсії, отриманої при перемішуванні зі швидкістю 1000 об/хв.

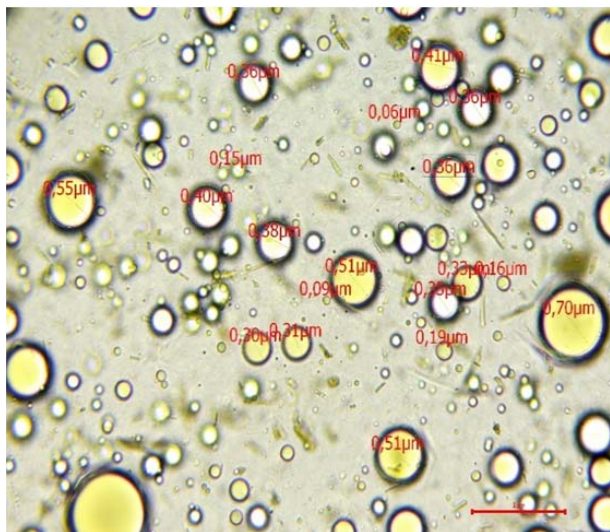


Рис. 8. Мікросвітлина емульсії, отриманої при перемішуванні зі швидкістю 2000 об/хв.

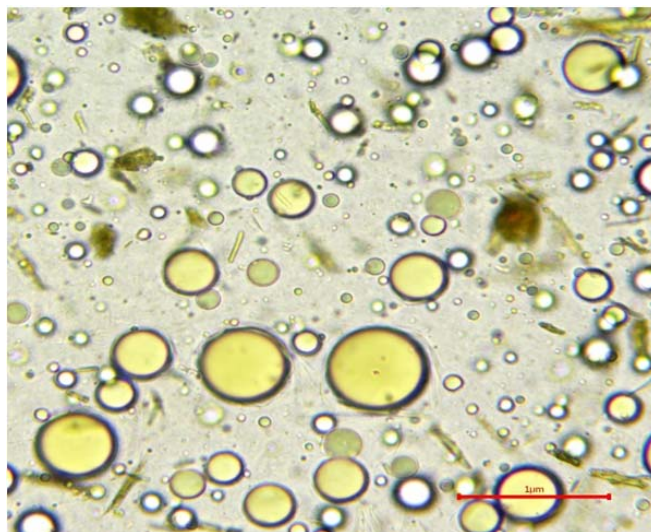


Рис. 9. Мікросвітлина емульсії, отриманої при перемішуванні зі швидкістю 3000 об/хв.

обраній швидкості (2000 об/хв) наведено на діаграмі (рис. 10).

За даними рисунка 10, зі збільшенням часу гомогенізації до 30 хв істотно зменшуються розміри середнього діаметру крапель олійної фази (з 8,1 мкм до 1 мкм) впродовж перших 30 хв гомогенізації. Перемішування емульсії понад 30 хв суттєво не змінює дисперсності олійної фази. Тому, враховуючи технологічні та економічні аспекти, ми зупинили свій вибір на тривалості перемішування 30 хв.

Наступним етапом при розробці технології комбінованого гелю був вибір режиму перемішування при уведенні до гелевої основи емульсійної та суспензійної фази. Дослідження проводили при швидкості перемішування 100, 200, 250 та 300 об/хв. Результати досліджень наведено на рисунках 11–14.

За даними рисунків 11–14, при швидкості перемішування 100 об/хв не утворюється однорідна система комбінованого гелю, спостерігається нерівномірний розподіл компонентів гелю та гелеутворювача у полі зору. Лінійні розміри агломератів ГЕЦ знаходяться в межах 0,3–1,5 мкм, що свідчить про можливість розшарування системи протягом часу.

При збільшенні обертів до 200–250 об/хв модельні зразки комбінованого гелю стають однорідними за кольором та розміром частинок дисперсної фази, лінійний розмір яких не перевищує 0,1 мкм. Перемішування при 300 об/хв сприяє більшому диспергуванню, зменшенню частинок дисперсної фази та виникненню пухирців повітря, що призводить до коалесценції та розшарування гелевої системи, про що свідчить наявність у полі зору крапель емульсії розміром 0,1–0,5 мкм.

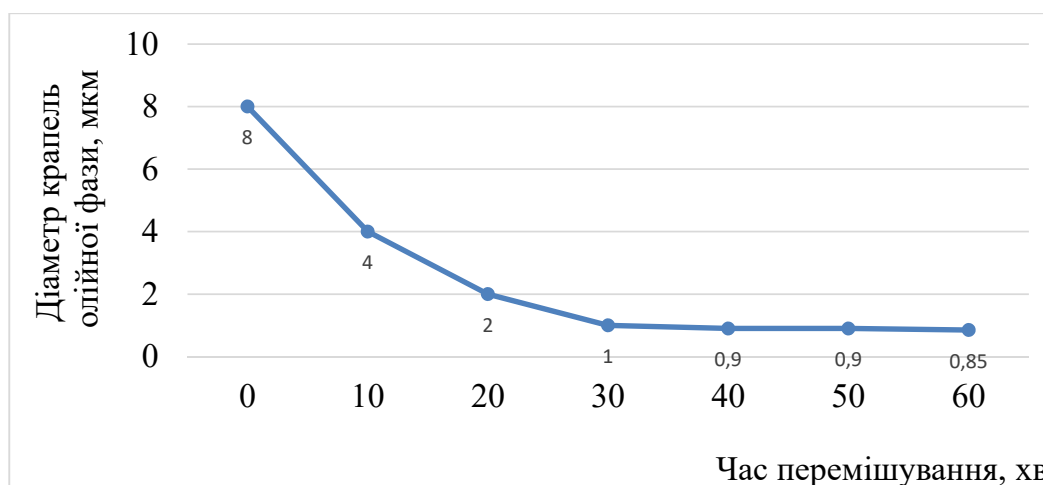


Рис. 10. Вплив часу перемішування на середній розмір частинок олійної фази комбінованого гелю.

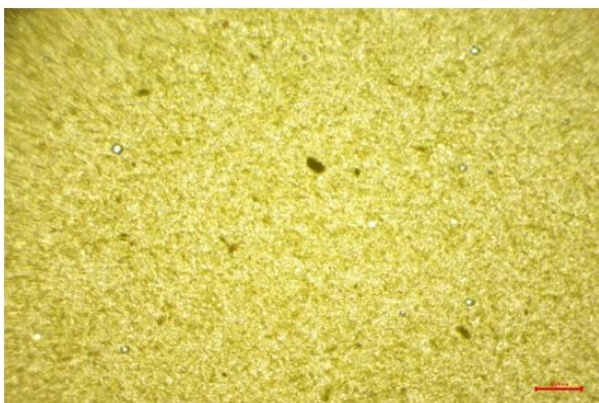


Рис. 11. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана при перемішуванні компонентів зі швидкістю 100 об/хв.

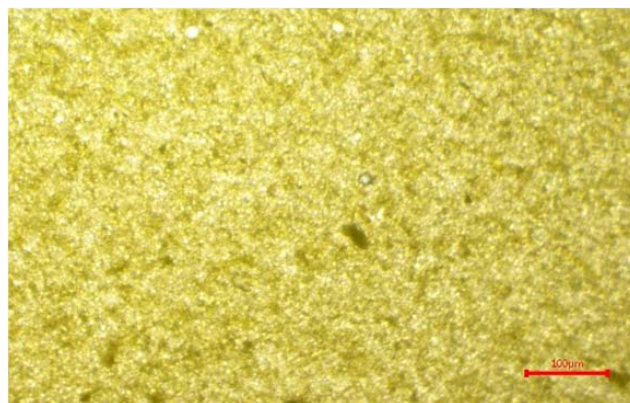


Рис. 12. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана при перемішуванні компонентів зі швидкістю 200 об/хв.

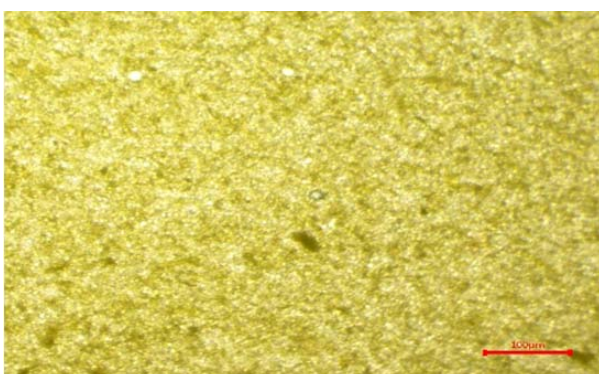


Рис. 13. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана при перемішуванні компонентів зі швидкістю 250 об/хв.

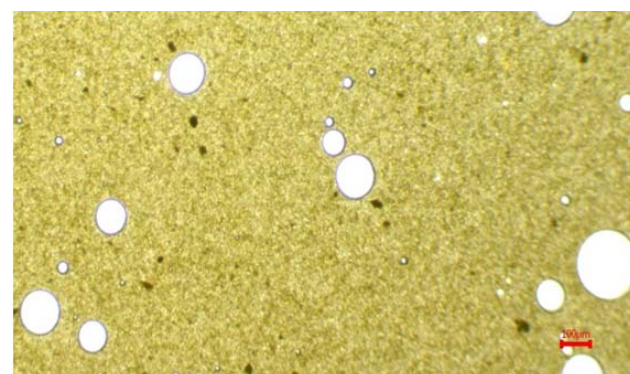


Рис. 14. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана при перемішуванні компонентів зі швидкістю 300 об/хв.

Отже, у результаті експериментальних досліджень, визначено технологію отримання комбінованого гелю: у гарячу воду (50 ± 5) °C додають ГЕЦ при перемішуванні при 250 об/хв, залишають до повного набухання впродовж доби, виготовляють емульсію композиції олій обліпіхи, шипшини, звіробію (2:1:1) з антиоксидантом бутилоксіанізолом та тонкодисперсну суспензію кверцетину при диспергуванні гліцерином із наступним розведенням соком очитку великого. У частині гліцерину солюбілізують ефірні олії кориці та лимону (ароматизатори гелю). Переносять емульсію жирних олій у реактор з гелевою основою, перемішують, далі додають суспензію кверцетину, перемішують до однорідності та додають підготовлену композицію ефірних олій. Таким чином отримували комбінований гель однорідної, в'язкої консистенції, темно-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом ефірних олій.

Проведені комплексні експериментальні фармако-технологічні та біофармацевтичні дослідження дали змогу визначити і обґрунтувати критичні параметри процесу виробництва комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс», які підлягають контро-

лю. До них належать: кількість АФІ та допоміжних речовин, температура виготовлення гелевої основи, температура виготовлення олійної емульсії, швидкість обертання мішалок, однорідність комбінованого гелю, час гомогенізації. На основі проведених досліджень розроблена схема технологічного процесу виробництва комбінованого гелю «Біоседум плюс» (рис. 15).

Результати проведених експериментальних досліджень були використані при розробленні проєкту технологічного регламенту на комбінований гель «Біоседум плюс» для терапії променевої ушкодження шкіри.

Висновки. 1. Обґрунтовано технологічний процес та розроблено технологію комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс», який складається зі стадій отримання гелевої основи, отримання емульсії, отримання суспензії, виготовлення комбінованого гелю, фасування гелю в полімерні контейнери, пакування у пачки, пакування пачок у коробки.

2. Визначено технологічні та критичні параметри отримання комбінованого гелю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

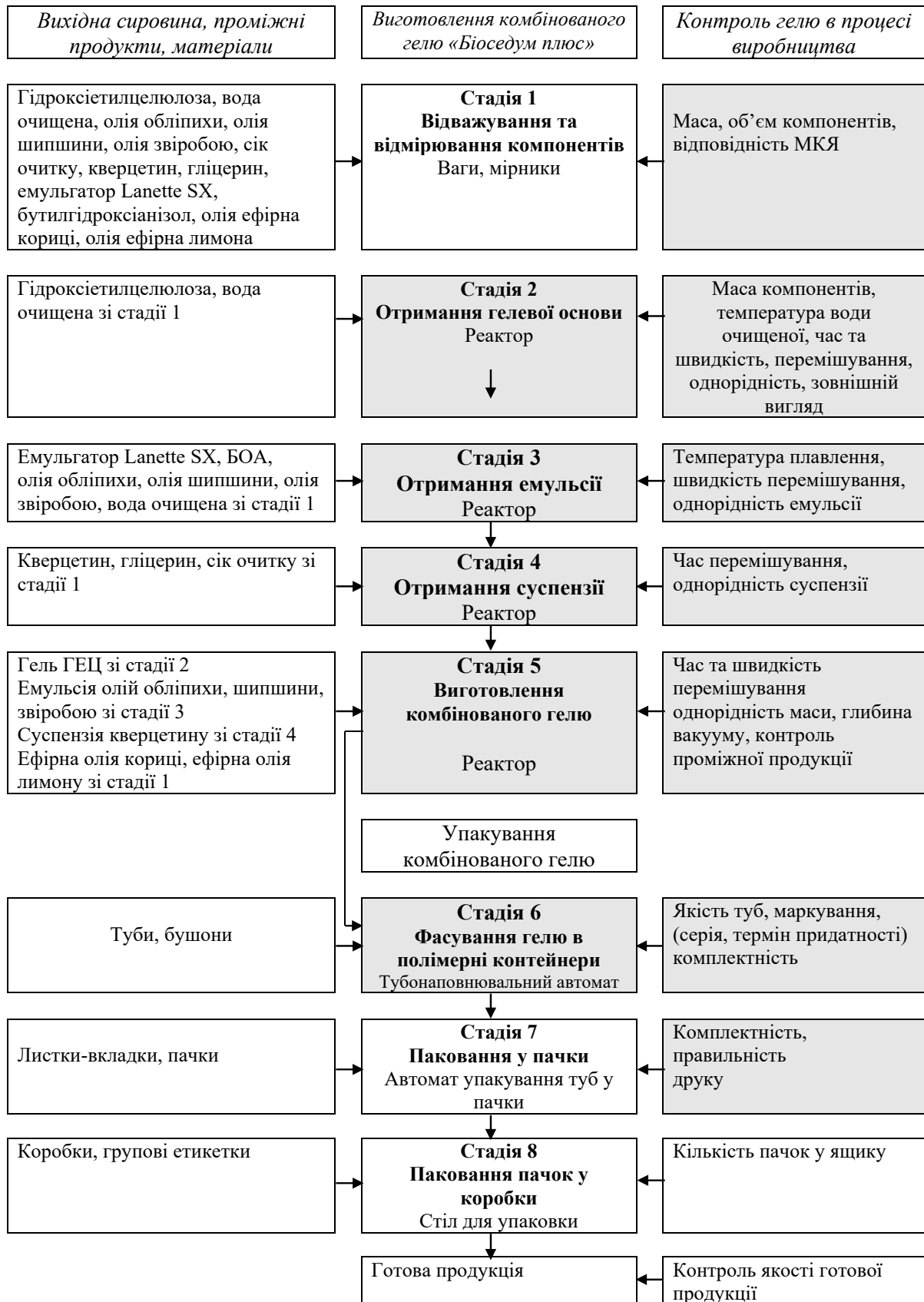


Рис. 15. Схема технологічного процесу виробництва гелю «Біоседум плюс».

EXPERIMENTAL RATIONALE OF TECHNOLOGICAL REGIME OF MANUFACTURE OF COMBINED GEL FOR TREATMENT OF RADIANT SKIN DAMAGE

O. I. Burban, T. M. Zubchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv
zubchenkotamara7@gmail.com

The aim of the work. To develop technology and identify critical points in the manufacture of combined gel "Biosedum plus" for the treatment of radiation damage to the skin.

Materials and Methods. The objects of the study were samples of combined gel based on stonecrop juice, fatty oils of sea-buckthorn, dog-rose, St. John's wort and quercetin, made using different technological parameters. To stabilize the base of the combined gel and the introduction of fatty oils, complex emulsifier Lanette SX and the antioxidant butyloxyanisole were used. Glycerin was used to obtain a suspension of quercetin and solubilization of cinnamon and lemon essential oil (gel flavours). The research was conducted according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and Discussion. The technology of the combined gel under the conditional name "Biosedum plus" for prevention and treatment of radiation injuries of skin on the basis of juice of a stonecrop, fatty oils of a sea-buckthorn, a dog-rose, St. John's wort (2:1:1), and also quercetin is developed and critical points of its technology were defined.

The technological mode of obtaining a gel base (swelling process should take place at a temperature not exceeding 60° C with stirring at 250 rpm) was confirmed by microscopic method. The influence of the duration of homogenization on the degree of dispersion was established by mixing the samples at the selected speed – 2000 rpm for 10, 20, 30, 40, 60 minutes. The composition of oils and butyloxyanisole was introduced into the base in the form of an emulsion, and quercetin – a fine suspension when dispersed with glycerol, followed by dilution with the juice of stonecrop.

Conclusions. The technological process was substantiated and the technology of the combined gel under the conditional name "Biosedum plus" was developed. It consisted of stages of receiving a gel basis, receiving emulsion, obtaining a suspension, making a combined gel, packing the gel in polymer containers, packing in packs, packing packs in boxes. Technological and critical parameters of combined gel production are determined.

Key words: combined gel; large stonecrop juice; critical currents; fatty oils; technology; radiation damage to the skin.

Список бібліографічних посилань

1. Бурбан О. І., Вишнеvsька Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитку великого як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1. С. 14–20.
2. Бурбан О. І., Вишнеvsька Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57.
3. Бойчак М. П. Гостра променева хвороба: внесок українських вчених (повідомлення перше). *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1. № 4. С. 56–72.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т. 3. 732 с.
5. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину. *Актуальні питання фармацевт. і мед. науки та практики*. 2014. № 1. С. 9–11.
6. Fedorovska M., Polovko N. Development of the composition of the gel base for treating telogen effluvium. *Вісник фармації*. 2016. №4 (88). С. 38–42.
7. Quercetin as a tyrosinase inhibitor: inhibitory activity, conformational changes and mechanism. M. Fan, G. Zhang, X. Hu et. al. *Food Res. Int.* 2017. Vol. 100. P. 226–233. DOI: 10.1016/j.foodres. 2017.07.010. DOI - PubMed
8. Zeb A. Anticarcinogenic potential of lipids from Hippophae evidence from the recent literature. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2006. Vol. 7. P. 32–35.

References

1. Burban OI, Vyshnevskia LI, Zubchenko TM. [Research on the development of technology of stonecrop juice as a biogenic stimulant for the production of drugs]. *Management, economy and quality in pharmacy*. 2021;1: 14-20. Ukrainian.
2. Burban OI, Vyshnevskia LI, Zubchenko TM. [Development of biogenic stimulator technology based on grass and pomace of large stonecrop (*Sedum maximum* L.)]. *Farmatsevt zhurn*. 2021;76(2): 48-57. Ukrainian.
3. Boichak MP. [Acute radiation sickness: the contribution of Ukrainian scientists (first report)]. *Ukr zhurn viisk med*. 2020;1.4: 56-72. Ukrainian.
4. The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 3. [Державна Фармакопея України] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 2nd ed.; 2014. Ukrainian.

5. Kovalevska IV. [Determination of physicochemical characteristics of quercetin]. Aktualni pytan farmats i med nauky ta praktyky, 2014;1: 9-11. Ukrainian.
6. Fedorovska M, Polovko N. Development of the composition of the gel base for treating telogen effluvium. News of Pharmacy. 2016;4(88): 38-42.
7. Meihui Fan, Guowen Zhang, XingHu, XimingXu, Deming Gong. Quercetin as a tyrosinase inhibitor: inhibitory activity, conformational changes and mechanism. Food Res Int. 2017;100: 226-33. DOI: 10.1016/j.foodres. 2017.07.010
8. Zeb A. Anticarcinogenic potential of lipids from Hippophae evidence from the recent literature. Asian Pac J Cancer Prev. 2006;7: 32-5.

Відомості про авторів

Бурбан О. І. – аспірантка, кафедра аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: ksenijaburban@ukr.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>

Зубченко Т. М. – канд. фармацевт. наук, доцент, кафедра аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: zubchenko-tn@i.ua, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>

Information about the authors

Burban O. I. – PhD-student of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: ksenijaburban@ukr.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2876-1314>

Zubchenko T. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: zubchenko-tn@i.ua, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7700-7559>