

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ХИТОЗАНА НА ТЕХНОЛОГИЮ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТ ГИНКГО БИЛОБА

Е.В. Ковтун

к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,
Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Пятигорск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3437-760X
E-mail: elena.f.73@mail.ru)

Актуальность. Вопросы создания отечественных фитопрепаратов, вплотную связанных с проблемой импортозамещения в фармации, являются значимыми. В связи с этим разработка состава и технологии назального геля с использованием в качестве активного компонента сухого экстракта гинкго билоба для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения является весьма актуальной.

Цель исследования – анализ структурно-механических показателей лекарственной формы, влияние вспомогательных веществ и активной субстанции, для создания лекарственной формы с фитокомплексом гинкго билоба.

Материал и методы. Гелеобразователем служил хитозан. В качестве активного компонента использовали сухой экстракт гинкго билоба. Исследованы модельные составы гелей с содержанием хитозана 5 и 10% и раствором экстракта гинкго билоба 10%. Реологические характеристики образцов изучали методом ротационной вискозиметрии.

Выводы. Установлены реологические характеристики лекарственной формы. Изучено влияние концентрации гелеобразователя хитозана и активной субстанции экстракта гинкго билоба сухого на структурно-механические показатели лекарственной формы. Проведено определение вязкости растворов высокомолекулярных соединений.

Ключевые слова: гинкго билоба сухой экстракт, назальный гель, хитозан, реологические характеристики, нарушение мозгового кровообращения.

Для цитирования: Ковтун Е.В. Исследование влияния структурно-механических показателей гелеобразователя хитозана на технологию мягких лекарственных форм, содержащих экстракт гинкго билоба. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(5):46–51. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-07>

В настоящее время фитопрепараты занимают доминирующие позиции во многих направлениях фармакотерапии. Особенно это относится к лекарственным препаратам, полученным из отечественного растительного сырья, имеющего надежную сырьевую базу. Таким ценным природным объектом является гинкго билоба, листья которого имеют богатый фитосостав, содержат вещества разных химических групп, отличающиеся многообразной фармакологической и терапевтической активностью (преимущественно дитерпены, сесквитерпены и флавоноиды). В связи с этим диапазон применения данного объекта достаточно широк [1]: ишемия мозга, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, нормализация процессов микроциркуляции. При этом такой значимый и

перспективный объект исследования имеет ограниченный ассортимент лекарственных форм на фармацевтическом рынке, что связано, скорее всего, со сложностью технологических решений, непростой стандартизацией разрабатываемых в настоящее время гингкосодержащих моделей [2–4]. Очевидно, что создание инновационных лекарственных форм на основе сухого экстракта листьев гинкго билоба является актуальным.

Среди назальных лекарственных форм, которые в настоящее время применяются во всех фармакологических направлениях, в том числе в области создания вакцин, интересны назальные гели, в настоящее время недостаточно изученные, особенно если исходными компонентами являются фитокомпоненты. Поэтому исследования, посвященные техноло-

гическим вопросам производства гелей, разработке для них норм качества, своевременны и значимы.

Цель работы – исследование структурно-механических свойств назального геля, содержащего экстракт листьев гинкго билоба и гелеобразователь хитозан, методом ротационной вискозиметрии [5, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве гелеобразователя рассматривали хитозан (ООО «Биопрогресс» ТУ 9289-067-00472124-03), являющийся производным линейного полисахарида хитина. В настоящее время он находит широкое применение в различных областях ввиду своей биосовместимости с живыми тканями. Биоинертность, биоразлагаемость, биоцидные свойства хитозана определяют перспективность его использования [7–9]. В качестве активного компонента использовали экстракт гинкго билоба сухой (Патент №2021102431/04(005079)).

Извлечение из листьев гинкго билоба получали посредством экстракцией в ультразвуковом экстракторе НО-230.00П. Полученное извлечение сгущали в шаровом вакуум-выпарном аппарате ВА-17. Выпаривание производили при температуре не выше 40 °С и остаточном давлении 0,02 кг/см² до образования 1/10 сгущенного экстракта от исходного количества. Высушивали в вакуум-

сушильном шкафу под вакуумом (температура не выше 40 °С, остаточное давление 0,02 кг/см²) до влажности, не превышающей 3%. Сухой экстракт измельчали до 1 мм.

Реологические характеристики образцов гелей с концентрацией гелеобразователя 5 и 10% с добавлением сухого экстракта изучали методом ротационной вискозиметрии на вискозиметре Fungilab Premium (Испания) с помощью измерительной системы «цилиндр в цилиндре» [9, 10].

Диапазон измерения вязкости зависит от геометрии (размера и формы) применяемого шпинделя, а также от частоты его вращения. Использовали шпиндель TR 8 с адаптером для образца малого объема. Данные получали и собирали с помощью программы Fungilab Data Boss (version 1.0.16, Fungilab), дополнительную обработку результатов проводили, используя программу MS Excel 2007. Исследования выполняли в диапазоне скорости вращения шпинделя от 0,1 до 250,0 об/мин. Экспозиция на каждой ступени составляла 10 мин. В ходе измерений исследовали следующие модели течения жидкостей: Bingham, Casson (Standart), NCA/CMA Casson, Power Law, IPC Paste, а также определяли достоверность для каждого образца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели достоверности моделей течения жидкостей для исследуемых составов

Исследуемый состав*	Достоверность использования моделей течения жидкости, %				
	Bingham	Casson (Standart)	NCA/CMA Casson	Power Law	IPC Paste
Состав 1	99,73	99,82	99,82	97,28	97,28
Состав 2	93,81	95,54	95,54	92,77	92,77
Состав 3	99,79	99,86	99,86	98,31	98,31
Состав 4	98,83	99,12	99,12	98,96	98,96

Примечание: * – состав 1 – содержание хитозана 5%; состав 2 – содержание хитозана 10%; состав 3 – содержание хитозана 5% + раствор экстракта гинкго билоба 10%; состав 4 – содержание хитозана 10% + раствор экстракта гинкго билоба 10%.

При исследовании вязкости концентрированных растворов полимеров наблюдаются различные аномальные явления: вязкость изменяется во времени, коэффициент вязкости не является постоянной величиной, а зависит от градиента скорости или от приложенного давления. Изменение вяз-

кости во времени и переменная величина коэффициента вязкости являются следствием неравновесности раствора. Зависимость вязкости от градиента скорости свидетельствует о неподчинении концентрированных растворов закону Ньютона; вначале вязкость уменьшается с ростом давления, а

при дальнейшем увеличении давления остается постоянной.

Тиксотропия – наиболее важный критерий оценки мазевых и гелевых композиций, особенно при установлении обратимости процесса – возрастания вязкости в период покоя. Данный критерий позволяет определить подходящий тип смесителя, а также при наличии низкой вязкости обеспечить отличное смешивание с другими компонентами [11, 12]. Первая кривая, расположенная над второй, ограничивает площадь петли гистерезиса, которая пропорциональна энергии, необходимой для разрушения тиксотропной структуры [13–15].

О степени разрушения структуры систем в процессе необратимых деформаций судили по величине механической стабильности. Механическую стабильность рассчитывали по формуле $МС = t_1/t_2$, где t_1 и t_2 – пределы прочности структуры неразрушенной системы и разрушенной системы (H/m^2) соответственно. Полученные значения говорят о высокой механической прочности всех составов; наилучшие результаты показали составы 1 и 3.

По результатам измерений и статистической обработки построены кривые течения исследуемых образцов (рис. 1). Количество экстракта для получения препарата обусловлено собственными

фармакологическими исследованиями и содержанием экстракта гинкго билоба в существующих лекарственных формах и составляет 10% от массы лекарственной формы [1–3].

Проведенные реологические исследования позволили предложить концентрацию хитозана в составе лекарственной формы 5%.

Согласно результатам, представленным в табл. 2, установлено, что изучаемые структуры создают каркас, обладающий наибольшей стабильностью и пластичностью. Проанализированы кривые течения исследуемых образцов (рис. 1).

На рисунках видно, что реограммы течения модельных составов 1–4 отклоняются от прямой линии и соответствуют реограммам неньютоновских жидкостей. При этом гели с процентным содержанием гелеобразователя 5% (составы 1 и 3) показывают течение, характерное для нелинейного пластинчатого тела, которое отличает большинство пластичных тел (при высокой концентрации дисперсной фазы вследствие образования пространственной структуры возникает предел текучести). Гели с содержанием гелеобразователя в количестве 10% (составы 2 и 4) показывают псевдопластичное течение, что характерно для «сдвигового размягчения» вследствие разрушения структуры с увеличением скорости деформации.

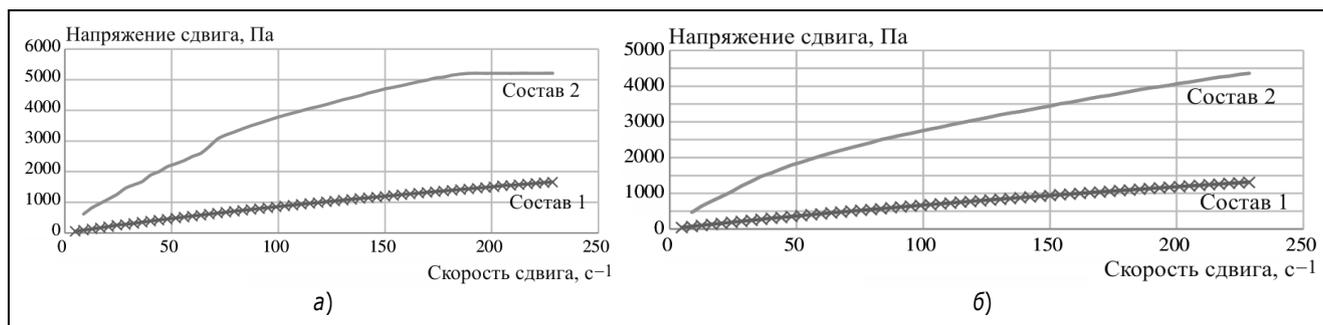


Рис. 1. Кривые течения модельных составов: а – без добавления густого экстракта гинкго билоба; б – с густым экстрактом гинкго билоба

Таблица 2. Определение механической стабильности исследуемых образцов

Исследуемый состав*	Показатель прочности структуры		
	τ_1 (H/m^2)	τ_2 (H/m^2)	МС (τ_1/τ_2)
Состав 1	1673	1663	1,01
Состав 2	5211	5091	1,02
Состав 3	1321	1296	1,02
Состав 4	4352	4228	1,03

Примечание: * – см. табл. 1.

При анализе рис. 1 можно сделать вывод, что добавление жидкого экстракта гинкго билоба в количестве 10% оказывает влияние только на течение гелей с концентрацией гелеобразователя 10%, однако при этом не меняет характер течения.

Определение тиксотропных свойств исследуемых образцов показало, что увеличение концентрации хитозана в геле ухудшает его тиксотропные свойства (рис. 2). Петля гистерезиса гелевой композиции, содержащая кроме гелеобразователя густой экстракт (рис. 2,в), по площади незначительно отличается от композиций без активного компонента, что позволяет сделать вывод о том,

что введение экстракта в концентрации 10% не оказывает значительного влияния на стабильность гелевой структуры.

Из рис. 3 видно, что петли гистерезиса гелевых композиций, содержащих 5 и 10% хитозана, по площади значительно различаются, восстановление структуры в составе 10% запаздывает.

Кривые вязкости на рис. 3 наглядно демонстрируют существенные различия в вязкости рассматриваемых образцов, обусловленные концентрацией гелеобразователя. Добавление экстракта изменяет кривую вязкости, но при этом значения вязкости гелей остаются в тех же диапазонах значений.

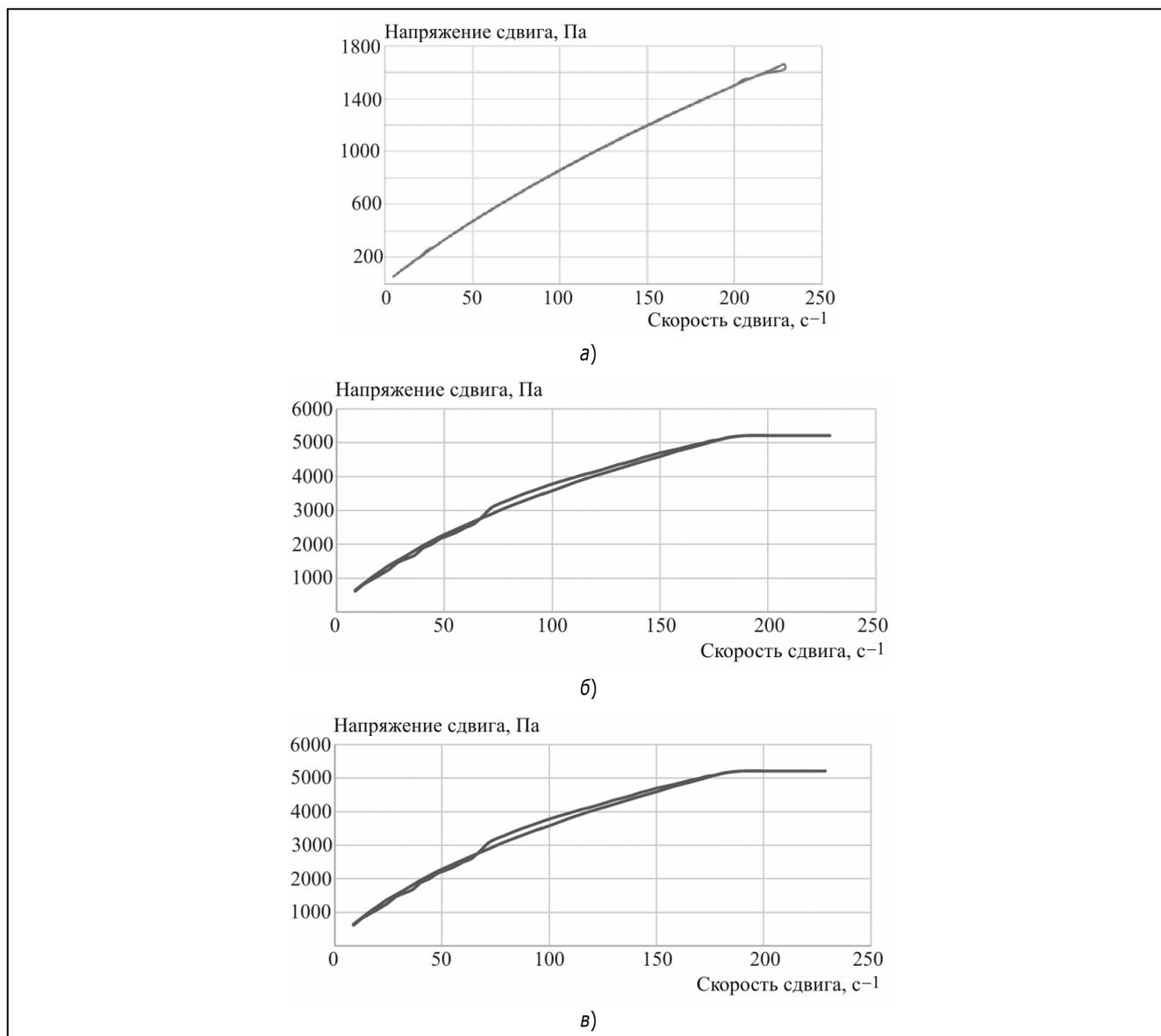


Рис. 2. Определение тиксотропных свойств исследуемых образцов (температура 20 °С): а – содержание хитозана 5%; б – содержание хитозана 10%; в – содержание хитозана 5% с содержанием густого экстракта гинкго билоба 10%

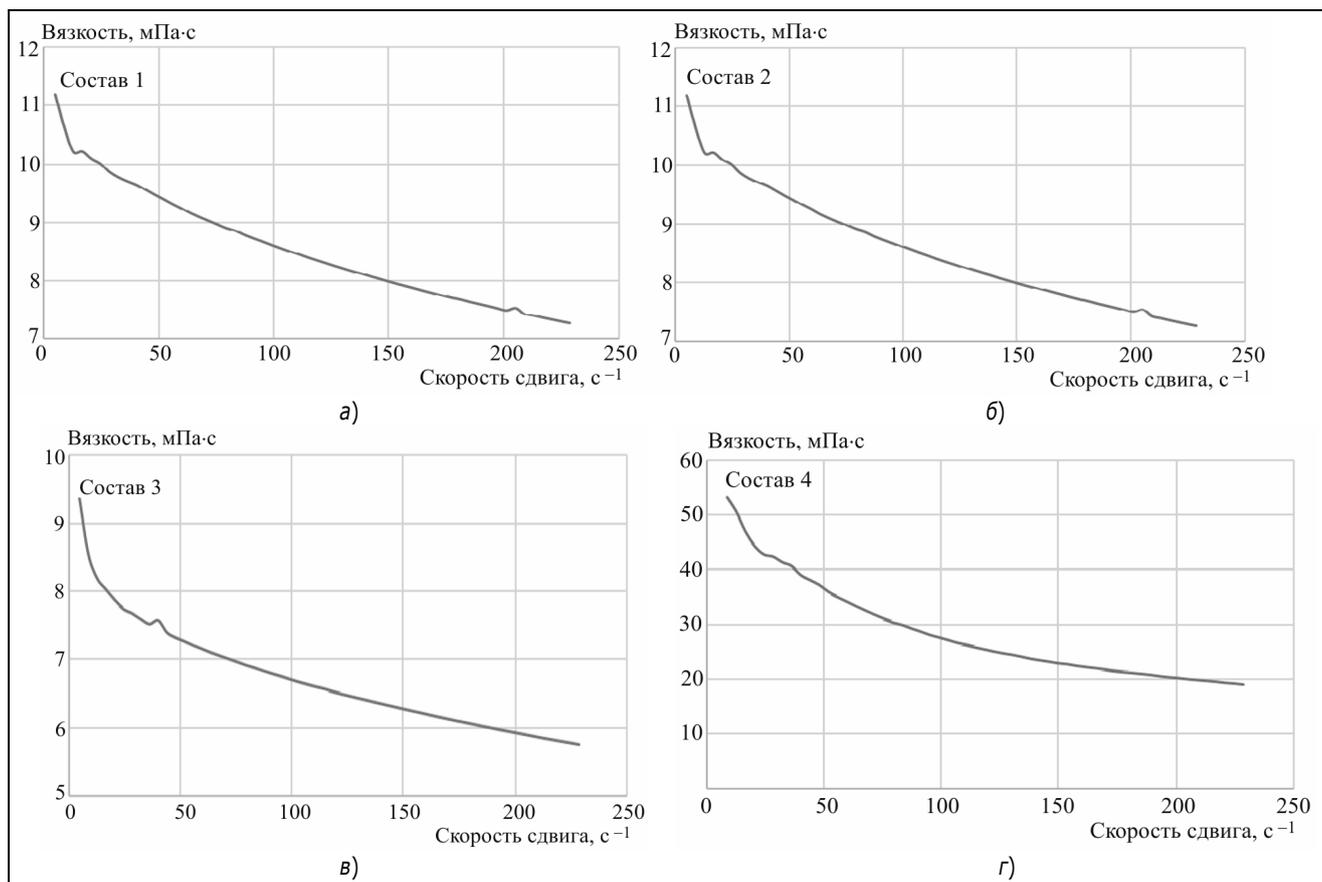


Рис. 3. Кривые вязкости модельных составов: а – без добавления густого экстракта гинкго билоба; б – с добавлением густого экстракта гинкго билоба 10%

ВЫВОДЫ

Установлены реологические характеристики назального геля. Изучено влияние концентрации гелеобразователя хитозана и активной субстанции густого экстракта гинкго билоба на структурно-механические показатели лекарственной формы. Проведено определение вязкости растворов высокомолекулярных соединений. Установлены оптимальные концентрации гелеобразователя – 5% и активной субстанции – 10%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shuiyuan Cheng, Feng Xu, Linling Li, Hua Cheng, Weiwei Zhang. Seasonal Pattern of Flavonoid Content and Related Enzyme Activities in Leaves of Ginkgo biloba L. *Hort. Agrobot.* 2012; 40(1): 98–106.
2. Куркина А.В., Дубищев А.В., Корчагина Д.В., Буланкин Д.Г., Загоскина Н.В. Гинкго двулопастный – перспективный источник импортозамещения ноотропных лекарственных препаратов. *Традиционная медицина.* 2012; 5: 261–265. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
3. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
4. Справочник лекарственных средств / <https://www.vidal.ru>.
5. Рогачев И.О., Гладышев В.В., Бурлака Б.С., Кечин И.Л. Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина. *Запорожский медицинский журнал.* 2011; 13(3): 092–094.
6. Дьячкова Л.В., Трухачева Т.В., Жебеняев А.И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ. *Вестник фармации.* 2012; 3(57): 23–28.
7. Mikušová V., Mikuš P. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9652. DOI: 10.3390/ijms22179652.
8. Варламов В.П., Мысякина И.С. Хитозан в биологии, микробиологии, медицине и сельском хозяйстве. *Микробиология.* 2018; 87: 595–598.
9. Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луньков И.С., Мысякина И.С. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты. *Успехи биологической химии.* 2020; 60: 317–368.
10. Вязкость (ОФС.1.2.1.0015.15). XIV Г.Ф. РФ. Ч. 1. М. 2018. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
11. Маклакова А.А., Кондратюк Ю.В., Воронько Н.Г., Деркач С.Р. Реологическое поведение гелей желатины с добавками анионного полисахарида. *Известия КГТУ.* 2012; 25: 90–97.
12. Кищенко В.М., Степанова Э.Ф., Верниковский В.В., Привалов И.М. Структурно-механические свойства защитной

- пленки с алоэ экстрактом жидким и актовегином (статья). Фармация. 2018; 67(6): 30–34. DOI:10.29296/25419218-2018-06-06
13. Исследование реологических свойств нефти. Реферат. Химия. 2014-08-23
14. Максудова Ф.Х., Кариева Е.С. Изучение реологических параметров 5% геля диклофенака натрия. Вестник фармации. 2014; 4(66): 57–61.
15. Смелова Н.Н., Ковалев В.В., Ярных Т.Г. Использование реологических показателей с целью обеспечения качества мазей. Управління якістю в фармації. Мат. VIII науч.-практич. конф. (м. Харків, 23 травня 2014 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2014. С. 130.

Поступила после доработки 29 марта 2022 г.

STUDY OF THE INFLUENCE OF STRUCTURAL AND MECHANICAL PARAMETERS OF GELLING AGENTS FOR THE CREATION OF SOFT DOSAGE FORMS WITH GINKGO BILOBA EXTRACT

© E.V. Kovtun, 2022

E.V. Kovtun

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor,

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pyatigorsk, Russia)

ORCID: 0000-0003-3437-760X

E-mail: elena.f.73@mail.ru)

Relevance. The issues of creating domestic phytopreparations closely related to the problem of import substitution in pharmacy are significant. In this regard, the development of the composition and technology of nasal gel, using dry ginkgo biloba extract as an active component, for the treatment of chronic disorders of cerebral circulation, is very relevant.

The purpose of study is to analyze the structural and mechanical parameters of the dosage form, the effect of excipients and active substance, to create a dosage form with the ginkgo biloba phytocomplex.

Material and methods. To assess the effect of different concentrations of the chitosan gel-forming agent and the active substance on the structural and mechanical parameters of the dosage form, model compositions of gels were studied. Rheological characteristics of the samples were studied by rotational viscometry.

Conclusion. Rheological characteristics of the dosage form have been established. The effect of the concentration of chitosan gel-forming agent and the active substance of dry ginkgo biloba extract on the structural and mechanical parameters of the dosage form was studied. The viscosity of solutions of high-molecular compounds was determined.

Key words: *ginkgo biloba dry extract, nasal gel, chitosan, rheological characteristics, violation of cerebral circulation.*

For citation: Kovtun E.V. Study of the influence of structural and mechanical parameters of gelling agents for the creation of soft dosage forms with ginkgo biloba extract. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(5):46–51. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-07>

REFERENCES

- Shuiyuan Cheng, Feng Xu, Linling Li, Hua Cheng, Weiwei Zhang. Seasonal Pattern of Flavonoid Content and Related Enzyme Activities in Leaves of Ginkgo biloba L. *Not. Horti Agrobot.* 2012; 40(1): 98–106.
- Kurkina A.V., Dubishhev A.V., Korchagina D.V., Bulankin D.G., Zagoskina N.V. Ginkgo dvulopastnyj – perspektivnyj istochnik importozameshhenija nootropnyh lekarstvennyh preparatov. *Tradicionnaja medicina.* 2012; 5: 261–265.
- Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
- Spravochnik lekarstvennyh sredstv / <https://www.vidal.ru>.
- Rogachev I.O., Gladyshev V.V., Burlaka B.S., Kechin I.L. Sravnitel'nye issledovanija strukturno-mehaničeskikh harakteristik intranazal'nyh m'jagkih lekarstvennyh form nimodipina. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2011; 13(3): 092–094.
- D'jachkova L.V., Truhacheva T.V., Zhebentjaev A.I. Izučenie strukturno-mehaničeskikh svojstv mazevyh osnov. *Vestnik farmacii.* 2012; 3(57): 23–28.
- Mikušová V., Mikuš P. Advances in Chitosan-Based Nanoparticles for Drug Delivery. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9652. DOI: 10.3390/ijms22179652.
- Varlamov V.P., Mysjakina I.S. Hitozan v biologii, mikrobiologii, medicine i sel'skom hozjajstve. *Mikrobiologija.* 2018; 87: 595–598.
- Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.C., Lun'kov I.S., Mysjakina I.S. Hitin/hitozan i ego proizvodnye: fundamental'nye i prikladnye aspekty. *Uspehi biologičeskoj himii.* 2020; 60: 317–368.
- Vjazkost' (OFS.1.2.1.0015.15). XIV G.F. RF. Ch. 1. M. 2018. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
- Maklakova A.A., Kondratjuk Ju.V., Voron'ko N.G., Derkach S.R. Reologičeskoe povedenie gelej zhelatiny s dobavkami anionnogo polisaharida. *Izvestija KGTU.* 2012; 25: 90–97.
- Kishhenko V.M., Stepanova Je.F., Vernikovskij V.V., Privalov I.M. Strukturno-mehaničeskije svojstva zashhitnoj plenki s aloje jekstraktom žhidkim i aktoveginom (stat'ja). *Farmacija.* 2018; 67(6): 30–34. DOI:10.29296/25419218-2018-06-06
- Issledovanie reologičeskikh svojstv nefi. Referat. *Himija.* 2014-08-23
- Maksudova F.H., Karieva E.S. Izučenie reologičeskikh parametrov 5% gelja diklofenaka natrija. *Vestnik farmacii.* 2014; 4(66): 57–61.
- Smelova N.N., Kovalev V.V., Jarnyh T.G. Ispol'zovanie reologičeskikh pokazatelej s cel'ju obespečenija kachestva mazej. *Upravlinnja jakistju v farmacii. Mat. VIII nauch.-praktič. konf. (m. Harkiv, 23 travnja 2014 r.). H.: Vid-vo NFAU, 2014. S. 130.*