

УДК 615.45

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.22.32.005>

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАНОБИОКОМПОЗИТА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Г.Н. Ковальская**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, [kovalskaya\\_gn@mail.ru](mailto:kovalskaya_gn@mail.ru)

**Е.С. Колмакова**, ассистент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, [elena\\_com85@mail.ru](mailto:elena_com85@mail.ru)

В работе представлены технологические аспекты разработки мягкой лекарственной формы в виде геля для наружного применения с субстанцией на основе нанобиокомпозита дигидрокверцетина и арабиногалактана. На основании литературных данных, физико-химических свойств субстанции, вспомогательных компонентов показана закономерность выбора лекарственной формы и оптимального состава геля. Посредством проведенных экспериментальных исследований выбрана оптимальная концентрация гелеобразователя и изучено влияние субстанции на технологические параметры геля, проведены биофармацевтические исследования с целью изучения кинетических закономерностей высвобождения нанобиокомпозита ДКВ и АГ из геля, выбран оптимальный консервант на основе микробиологических исследований. Доклинические испытания подтвердили антитранссудативную активность геля и его безопасность.

**Ключевые слова:** нанобиокомпозит, дигидрокверцетин, арабиногалактан, мягкая лекарственная форма, гель, хроническая венозная недостаточность

На современном этапе создание российских инновационных лекарственных препаратов на основе субстанций растительного происхождения является одной из главных задач в области фармацевтической науки и практики. Особый интерес в этом отношении представляют разработки с использованием отечественной сырьевой базы.

На основе экстрактивных веществ, получаемых из древесины лиственницы сибирской, сотрудниками лаборатории химии древесины (г. Иркутск) разработана новая субстанция, которая представляет собой нанобиокомпозит, содержащий не менее 5% биофлавоноида дигидрокверцетина (ДКВ) и не более 95,0% природного полисахарида арабиногалактана (АГ) [1]. Комплекс обладает фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в его состав. В исследованиях доказано, что нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ способен уменьшать оксидативный стресс, восстанавливает нормальную проницаемость сосудов, усиливает лимфоотток, обладает противоотечным действием, купирует воспалительные

реакции, снижает лейкоцитарную агрессию и тромботические осложнения [2,3]. Разработанный нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ представляет интерес для дальнейшей разработки флеботропного лекарственного препарата в виде геля для наружного применения.

Гели обладают хорошими тиксотропными свойствами, что определяет их оптимальную намазывающую способность, хорошую выдавливаемость из тубы. Также гели способствуют проникновению активного вещества в гиподерму, в связи с этим их использование очень эффективно при лечении ХВН, а также при подкожных кровоизлияниях, флебитах и варикотромбофлебитах, послеоперационных состояниях на венах [4].

**Цель** исследования – определение оптимального состава и разработка технологии получения геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ, проведение биофармацевтических, микробиологических и доклинических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служит нанобиокомпозит, состоящий из 95% природного полисахарида арабиногалактана и 5% биофлавоноида дигидрокверцетина и представляющий собой мелкокристаллический порошок от светло-желтого до желтого цвета, без запаха, растворимый в воде, практически нерастворимый в спирте 95% и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям нормативной документации (карбопол 980, карбопол 974Р, карбопол ELT-20, триэтаноламин (ТЭА), вода очищенная).

Изучение реологических параметров гелей проводили с помощью ротационного вискозиметра модели NDJ-1 на базе АГМУ (Алтайский государственный медицинский университет), г. Барнаул.

На первом этапе для подбора конкретной полимерной основы и оптимальной концентрации были приготовлены образцы геля для дальнейшего определения вязкости. В отличие от других полимеров карбопол для образования геля требуется нейтрализация растворами щелочей либо триэтиламин (ТЭА) или аминотетрапропанолом. В дальнейшем в эксперименте было подобрано соотношение «карбопол – ТЭА», при котором наблюдается оптимальное значение эффективной вязкости.

Технология получения гелей на основе Carborol® заключается во внесении полимера в полученный ранее водный раствор субстанции и дальнейшем загущении (нейтрализации) полученной дисперсии ТЭА при перемешивании с использованием верхнеприводной лопастной мешалки IKA Eurostar 20 digital (Германия).

Также исследовали влияние субстанции нанобиокомпозита ДКВ и АГ на вязкопластические свойства гелей-полимеров.

Для интерпретации полученных результатов и выбора на их основе оптимальных экспериментальных образцов гелей нанобиокомпозита ДКВ и АГ были проанализированы лекарственные препараты, представляющие собой Троксевазин гель и Троксерутин гель (АО «Зеленая дубрава»).

Исследования по изучению фармацевтической доступности проводились методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по методу Кривчинского.

Проведение микробиологических исследований было направлено на определение оптимального консерванта для данной лекарственной формы и осуществлялось согласно методике, представленной в ГФ XIV издания (категория 2), ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» [5]. В эксперименте были использованы гели на основе нанобиокомпозита, приготовленные с использованием таких консервантов, как бензалкония хлорид,

бензойная кислота, сорбиновая кислота, пропиленгликоль.

Доклинические исследования по определению специфической активности проведены на модели венозного застоя в хвосте крысы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное обоснование типа и марки гелеобразователя – один из важнейших этапов разработки состава лекарственной формы в виде геля.

На сегодняшний день одной из наиболее современных гелевых основ являются редкоштитые акриловые полимеры (РАП), которые обеспечивают фармацевтическую доступность лекарственных веществ, а также оптимальные потребительские качества – намазываемость, экструзию из туб. В процессе разработки в качестве основы для геля были использованы три марки РАП: карбопол 980, карбопол 974Р, карбопол ELT-20. Исследования вязкости показали, что 1%-ная концентрация полимеров является наиболее оптимальной в данной системе растворителей, а все полимеры входят в оптимальный диапазон реологических характеристик и могут быть использованы для производства геля. В ходе эксперимента установлено, что карбопол 980 быстрее набухает, обладает высокой суспендирующей способностью, устойчив к ионам, что делает его наиболее технологичным растворителем, поэтому в качестве гелеобразователя выбрана данная марка карбопола. В эксперименте было подобрано соотношение «карбопол – ТЭА» (1:1,1), при котором наблюдается оптимальное значение эффективной вязкости и оптимальный  $pH=6,0$ .

Для подбора концентрации карбопола 980 изучены структурно-механические свойства гелевых систем с действующим веществом в концентрации гелеобразователя 1%, 1,5%, 1,7%, 2% и 2,5%. Также исследовали влияние

субстанции нанобиокомпозита ДКВ и АГ на вязкопластические свойства гелей-полимеров. Установлено, что нанобиокомпозит существенно влияет на реологические параметры гелей на основе РАП, существенно загущая гель карбопола с нанобиокомпозитом в выбранном диапазоне концентраций. Вероятнее всего, это связано с влиянием на гелевую систему молекулы арабиногалактана, она имеет разветвленное полимерное строение.

При использовании полимера в концентрации 1% и более образуются высоковязкие гели с нанобиокомпозитом ДКВ и АГ, что, в свою очередь, затрудняет их экструзию из туб. Поэтому было решено провести исследование с гелями более низкой концентрации – 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5% и 0,6%. Наиболее оптимальным является использование полимера в концентрации 0,5%, введение карбопола 980 в меньшей концентрации приводит к образованию текучих систем.

В опытах *in vitro* оценивали степень высвобождения ДКВ из модельной композиции геля через целлофановую мембрану и фосфатный буферный раствор в течение 5 часов. Кривая, описывающая высвобождение ДКВ из геля по данному методу, имеет классический характер и к 4 часам достигает максимума (рис. 1).

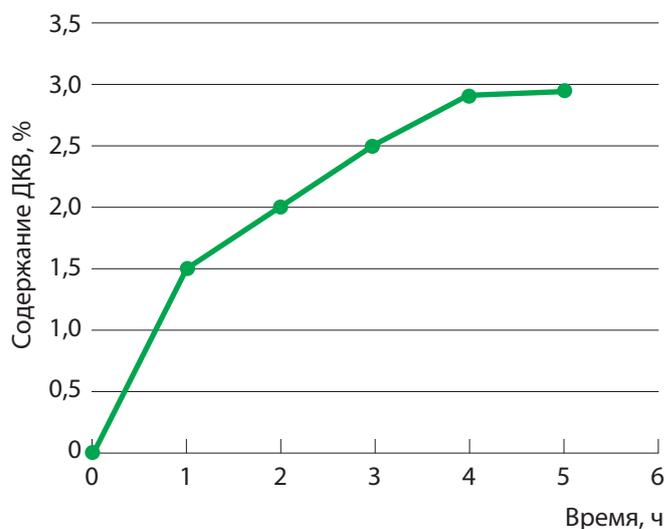


РИС. 1. Высвобождение ДКВ из геля в опытах *in vitro*

Таблица 1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ОБРАЗЦОВ ГЕЛЯ

Микро-биологические показатели / образец геля	ОМЧ (общее количество бактерий и грибов в 1 г (мл)), колоний	БГКП (энтеробактерии в 1 г (мл))	S.aureus в 1 г (мл)	P.aeruginosa в 1 г (мл)
№ 1 (бензиловый спирт)	6 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 2 (сорбиновая кислота)	1 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 3 (бензойная кислота)	4 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 4 (пропиленгликоль)	3 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 5 (гель без консерванта)	6 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует

В результате исследований установлено, что все образцы геля по микробиологической чистоте соответствуют требованиям ГФ XIV издания, категория 2. В качестве консерванта в составе геля нанобиокомпозиата выбран пропиленгликоль, так как он в составе мягких лекарственных форм используется еще и как пластификатор, пролонгатор. Результаты исследования микробиологической чистоты представлены в табл. 1.

Изучение реологических характеристик лекарственной формы показало, что предложенный состав обладает оптимальными структурно-механическими свойствами на основе сравнительного анализа с эталонными препаратами.

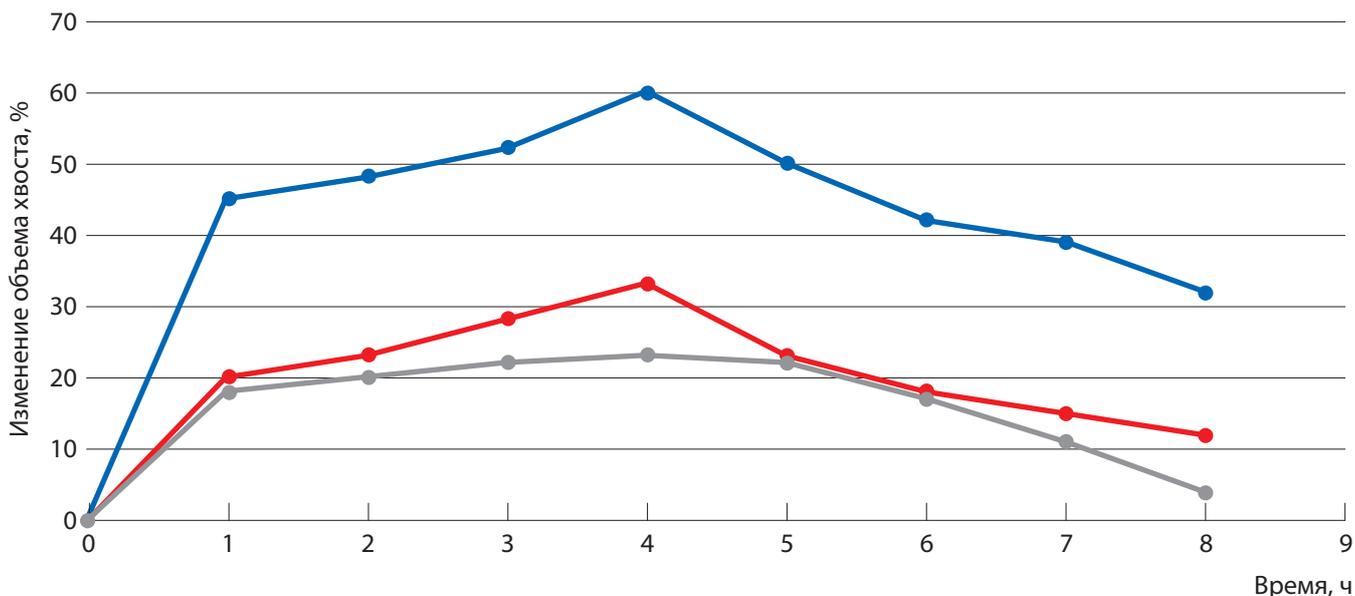
Разработанный гель стандартизован согласно ГФ XIV издания. Подобраны условия и разработана методика определения ДКВ методом ВЭЖХ, подготовлен проект нормативной документации.

При исследовании фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отек невоспалительного генеза)

в хвосте крысы было доказано, что разработанная мягкая лекарственная форма в виде геля на основе нанобиокомпозиата ДКВ и АГ для наружного применения оказывает противоотечную и антитранссудативную активность.

В контрольной группе животных максимальный объем хвоста крыс достиг наибольшего значения – 60% ( $p \leq 0,05$ ) от исходного уровня к 4-му часу и не исчезал даже через 4 часа после снятия лигатуры – оставался 32%-ным ( $p \leq 0,05$ ) от исходного уровня.

В опытных группах исследуемые препараты подавляли развитие отека в острый период венозаза через 4 часа после наложения лигатуры: гель с нанобиокомпозиатом дигидрокверцетина с арабиногалактаном – 23% ( $p \leq 0,05$ ); гель Троксевазин – 33% ( $p \leq 0,05$ ) от исходного уровня. Также в опытных группах регистрировали снижение отека хвоста после снятия лигатуры в сравнении с группой контроля: гель на основе нанобиокомпозиата дигидрокверцетина с арабиногалактаном – 4% ( $p \leq 0,05$ ); гель Троксевазин – 12% ( $p \leq 0,05$ ) против 32%



Примечание: тренд синего цвета – контрольная группа животных, тренд красного цвета – группа животных с применением Троксевазин геля, тренд серого цвета – группа животных с гелем на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ

**РИС. 2.** Усредненные кривые динамики трансудации в хвосте крыс в эксперименте

( $p \leq 0,05$ ) в контрольной группе, данные представлены на рис. 2.

Также экспериментально было установлено, что препарат не оказывает раздражающего действия на кожные покровы лабораторных животных. При определении раздражающего действия фиксировали время рассасывания внутрикожного инфильтрата солевого волдыря, которое в норме составляет 55–72 мин. Известно, что при воспалительной реакции оно укорачивается до 12–20 мин. Время рассасывания солевого волдыря у экспериментальных животных, на кожные покровы которых наносили гель, в течение двух недель оставалось в пределах нормы [6].

Таким образом, на основании проведенных исследований разработана технология получения и выбран оптимальный состав геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ (заявка на патент «Средство для лечения хронической венозной недостаточности», получена приоритетная справка, заявка №2022105201, дата приоритета – 25.02.2022).

Нанобиокомпозит ДКВ и АГ – 3,0 г  
Карбопол 980–0,5 г

Триэтаноамин – 0,55 г  
Пропиленгликоль – 15,0 г  
Вода очищенная – до 100 г.

## ВЫВОДЫ

Разработана технология и определен оптимальный состав геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для лечения ХВН. Полученный гель стандартизован по содержанию ДКВ. Доклинические исследования подтвердили венопротективную (антитрансудативную) активность и безопасность геля.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97% (+)-2R3R-трансизомера // Химико-фармацевтический журнал, 2017; 51(1): 39–41.

2. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы: свойства и перспективы использования (обзор) // Химия растительного сырья. 2003; №1(1): 27–34.
3. Шаманаев А.Ю., Новикова Е.В., Сидехменова А.В. Оценка влияния композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана на тоническую активность изолированных сегментов воротной вены крыс // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С. 111–112.
4. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности // Амбулаторная хирургия. 2021; 18(2): 55–60.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. – Том II. – С. 1835–1844; 1980–1986.
6. Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте // Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7(4): 212–219.

## DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GEL PREPARATION BASED ON THE NANOBIOCOMPOSITE OF DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

**G.N. Kovalskaya, E.S. Kolmakova**

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia*

*The paper presents the technological aspects of the development of a soft dosage form in the form of a gel for external use with a substance based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan. Based on the literature data, physico-chemical properties of the substance, auxiliary components, the regularity of the choice of the dosage form and the optimal composition of the gel is shown. By means of the conducted experimental studies, the optimal concentration of the gel-forming agent was selected and the effect of the substance on the technological parameters of the gel was studied, biopharmaceutical studies were conducted to study the kinetic patterns of the release of DKV and AG nanobiocomposite from the gel, the optimal preservative was selected based on microbiological studies. Preclinical tests have confirmed the antitranssudative activity of the gel and its safety.*

**Keywords:** nanobiocomposite, dihydroquercetin, arabinogalactan, mild dosage form, gel, chronic venous insufficiency