

К.К. КОЖАНОВА, Б.А. ДОСЖАНОВА, М.В. СМАГУЛОВА, А.А. УЗБЕКОВА  
 Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова, г.Алматы РК

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ - БАЛЬЗАМА НА ОСНОВЕ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОРВИ**

С использованием биофармацевтических и технологических методов анализа экспериментально обоснованы и разработаны составы, технология бальзама на основе фитокомпозиции - CO<sub>2</sub>-экстракта мяты и смеси эфирных масел для лечения и профилактики простудных заболеваний.

**Ключевые слова:** CO<sub>2</sub>-экстракт мяты, бальзам, простудные заболевания, профилактика, фитокомпозиция.

Перспективным и принципиальным методом лечения вирусных заболеваний является использование рациональных лекарственных форм – трансдермальной системы - бальзама, на основе полимеров медицинского назначения с включением в них лекарств. Применения биоактивного лекарственного бальзама обеспечивают длительный контакт, постоянство концентрации лекарственного вещества в месте нанесения и удобство применения для амбулаторной цели.

Повышение эффективности лечения простудных заболеваний может быть достигнуто путем разработки и использования возобновленных лекарственных форм известных и хорошо себя зарекомендовавших лекарственных веществ. Основой успешного лечения вирусных заболеваний является местная противовирусная терапия, которая включает в себя аппликации на чувствительные участки тела лекарственных средств. Чувствительными участками тела подразумевается кожа для проникновения вирусов в организм. Учитывая этиологичность гриппа и ОРВИ наиболее целесообразно использование лекарственных веществ обладающих комплексным действием, к которым относятся лекарственные растительные субстанции обладающие противовирусным и противомикробным действиями, экстракты и эфирные масла лекарственных растений, т.к. растительный мир очень актуальный и в народной и официальной медицине.

**Целью настоящей работы** является фармацевтическая разработка трансдермальной системы - бальзама на основе фитокомпозиций, обладающих противопростудным, противовирусным, антибактериальным действиями для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.

**Задачи исследования:**

1. Провести отбор активного фармацевтического ингредиента (АФИ) бальзама противопростудного действия, вспомогательных веществ для рационального применения.
2. Разработать бальзам и определить показатели качества.
3. Разработать технологическую схему получения фитокомпозиционного бальзама.
4. Изучить технологические параметры, составить проект ВАНД, лабораторный регламент.

**Практическая значимость**

Внедрение и использование трансдермальной системы – бальзама противопростудного действия на основе фитокомпозиции ускорит всасывание препарата, минимизирует побочные действия фитокомплекса, уменьшить лекарственную нагрузку. Разработанная форма – бальзам предлагается как противовирусное, антибактериальное и профилактическое средства.

**Материалы и методы**

Настоящая работа выполнялась в лаборатории технологии лекарств ЦПН им. К.Кожаканова, на модуле «Фармацевт-технолог» в Казахском Национальном Медицинском Университете им. С.Д. Асфендиярова, на производственной аптеке №56 (ТОО Жайик АС), на лабораторий испытательного центра НЦЭЛС РК.

Для создания бальзама в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) нами были выбраны: CO<sub>2</sub>-экстракт мяты перечной густой (ТОО «Фито-Аромат») – мощное средство бактерицидного и противовирусного действия, эфирные масла эвкалипта – антимикробный агент, гвоздики – обладающее антисептическим и бактерицидным действиями, обезболивающим и снимающим спазмы мускулатуры, розмарина - противопротозойный и противомикробный компонент, лавра – укрепляющий и стимулирующий кровообращение, с другой стороны имеет противогрибковое действие. (ТОО ФлорияФарма) [4].

В качестве вспомогательных веществ использовали:

- Альгинат натрия, желатин, карбопол, натрия-КМЦ – основа бальзама;
- Вода очищенная – растворитель, фармакологический индифферентна, является универсальным растворителем для ряда биологически активных веществ [АС 42 2619-97];
- Глицерин – пластификатор, представляет собой вязкую прозрачную, бесцветную жидкость, неограниченно растворимая в воде. Сладкий на вкус, отчего и получил свое название, хорошо растворяет многие вещества [ГОСТ 6824-96];

Для повышения пластичности бальзама был введен глицерин в концентрации 3-15%. Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики бальзама с различной концентрацией глицерина

Характеристики качества	Концентрация глицерина в составе бальзама			
	3%	5%	8%	15%
Внешний вид	непрозрачная, непластичная,	полупрозрачная, светло-желтого	прозрачная, пластичная,	полупрозрачная, светло-желтого цвета

	беловато-желтого цвета	цвета, липкая	оранжево- желтого цвета.	
--	------------------------	---------------	--------------------------	--

На основании комплексной оценки характеристик полученной основы бальзама можно сделать вывод, что содержащий глицерин в концентрации 8% является оптимальным, так как позволяет получить бальзамы хорошего качества.

Составы исследуемых композиций представлены в таблице 2.

Таблица 2 – подбор мазевой основы бальзама

№ п/п состава	Компоненты основы матрицы						Оценка матрицы
	Карболол	Na-КМЦ	Желатин	Альгинат натрия	Глицерин	Вода очищен., г	
1	-	-	4.0	2.0	8,0	до100	Липкая, наличие комков
2	3.0	-	-	3.0	8,0	до100	Низкая плотность
3	3,0	-	6.0	4.0	8,0	до100	Прозрачная, липкая
4	4.0	2.0	-	3.0	8,0	до100	Наличие пузырьков
5	3.0	2.0	-	1.0	8,0	до100	Плохое намазываемость
6	4.0	-	-	2.0	8,0	до100	Липкая, консистенция не подходит
7	2.0	-	1.0	3.0	8,0	до100	Гладкая, наличие камочков
8	3.0	1.0	-	4.0	8,0	до100	Низкая прозрачность
9	1.0	-	-	6.0	8,0	до100	видны белые кристаллы
10	4.0	-	-	4.0	8,0	до100	Наличие комочков
11	-	-	2.0	3.0	8,0	до100	Липкая, неомогенная масса
12	-	3.0	5.0	-	8,0	до100	Студнеобразная, очень липкая, непрозрачная
13	-	3.0	-	2.0	8,0	до100	Непрозрачная
14	-	-	3.0	1.0	8,0	до100	Непрозрачная, имеются микротрещины
15	-	4.0	-	3.0	8,0	до100	Наличие ясных кристаллов
16	-	-	2.0	4.0	8,0	до100	Прозрачная, светло-желтоватого цвета, пластичная, обладает хорошей намазываемостью, гомогенная консистенция
17	-	5.0	-	3.0	8,0	до100	Не обладает пластичностью, реологическими свойствами

**Критериями** отбора служили следующие показатели качества бальзама: описание, внешний вид, растворимость, адгезивные свойства, механическая прочность, гомогенность массы, однородность.

Таблица 3 - Характеристика основ для бальзама

№	Наименование основы	Водорастворимая
1	Состав	Альгинат натрия
2	Содержание воды	Безводная и водная
3	Отношение к воде	Гидрофильная
4	Растираемость	Нормально
5	Смываемость	Легко
6	Способность к введению лекарственных средств	Мягкие и водные растворы
7	Биодоступность ЛС из основы	Хорошо

Основа выбранной формы хорошо намазывается на кожу, внешне имеет приятный запах эфирных масел, реологические свойства соответствуют требованиям, предъявляемые бальзаму по ГФ РК [2]. Прозрачная, однородная, вязкая масса, легко распределяющаяся на коже.

Полученные данные показывают, что наибольшее значение обобщенной функции желательности по консистенции, гомогенности, массе, внешнему виду, времени растворения, адгезивным свойствам, механической прочности, имеет состав №16 (на основе альгината натрия с желатином).

Состав выбранного бальзама (№ 16 модель) представлен в таблице №4.

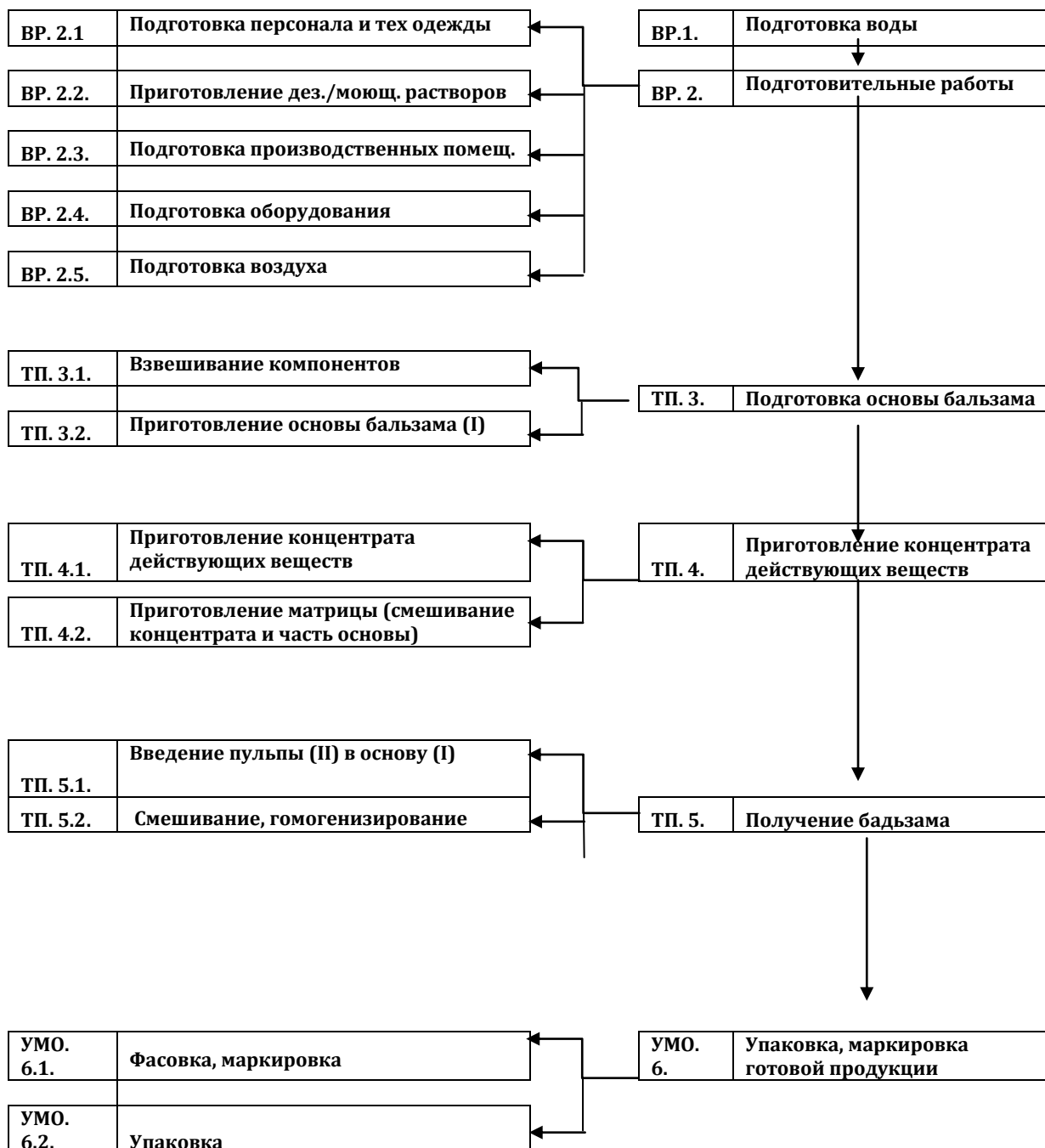
Таблица 4 – состав бальзама на основе матрицы № 16.

№	Ингредиенты	Содержание	Функции
1	СО2-экстракт мяты перечной	2,0	Действующее вещество
2	Эфирное масло эвкалипта	0,3	Действующее вещество
3	Эфирное масло розмарина	0,3	Действующее вещество
4	Эфирное масло лавра	0,2	Действующее вещество
5	Эфирное масло гвоздики	0,2	Действующее вещество
6	Глицерин	8,0	Умягчитель

7	Альгинат натрия	4,0	Основа бальзама
8	Желатин	2,0	Пластификатор
9	Твин - 80	0,5	ПАВ, эмульгатор
10	Вода очищенная	до 100,0	Растворитель

К важным технологическим показателям бальзама относятся структурно-механические свойства бальзама, которые влияют на такие терапевтические и потребительские показатели, как высвобождение лекарственных веществ, удобность для применения и легкость для нанесения.

Технологическая схема получения бальзама:



Технологическая схема получения бальзама

**Технология производства трансдермальной лекарственной формы – бальзама, включает в себя следующие стадии:**

BP.1. Подготовка воды

BP.2. Подготовительные работы

BP. 2.1. Приготовление дез/моющих растворов

### **ВР. 2.3. Подготовка производственных помещений**

### **ВР. 2.4. Подготовка оборудования**

### **ВР. 2.5. Подготовка воздуха**

## **ТП. 3. Подготовка матрицы основы**

### **ТП.3.1. Взвешивание компонентов**

Взвешивание исходных компонентов бальзама и активных веществ производят согласно СОП, рассчитанное количество компонентов в соответствии с производственной формулой взвешивают и передают на участок производства.

### **ТП. 3.2. Приготовление основы бальзама**

Приготовление основы бальзама осуществляется следующим образом: исходные компоненты (альгинат натрия и желатин, вода очищенная) отвешивают на весах, в полимер наливают воду очищенную, оставляют для набухания 30-40 минут.

## **ТП. 4. Получение концентрата действующих веществ**

### **ТП. 4.1. Приготовление концентрата действующих веществ**

СО2-экстракт мяты перечной взвешивают и добавляют рассчитанное количество глицерина, частично добавляют эфирных масел по каплям.

### **ТП. 4.2. Приготовление бальзама (смешивание концентрата с частью основы), гомогенизирование**

В часть основы матрицы добавляют концентрат, гомогенизируют. Смешивают до однородности.

## **УМО.5. Упаковка, маркировка готовой продукции**

### **УМО. 5.1. Фасовка, маркировка**

Для фасовки бальзама рекомендуется алюминиевые тубы. Это обеспечит герметичность, что предотвратит высыхание или затвердевание продукта. Рекомендуемая общая масса продукта: 50 г.

### **УМО. 6.2. Упаковка**

Алюминевые тубы упаковываются в специальные картонные упаковки, обеспечивающие герметичность при хранении и использовании, а также для удобства транспортировки.

## **Методы исследования технологических параметров:**

### **1) Органолептические свойства**

Массу бальзама осматривали визуально. Отмечали следующие признаки: однородность, прозрачность, отсутствие микрочастиц, запах.

### **2) Методика определения намазывающей способности**

Образец бальзама (0,5г) помещают на стеклянную пластинку, накрывают сверху второй пластинкой, на которую помещают груз. Под действием тяжести бальзам растекается, образуя пятно определенного диаметра. Диаметры пятен изучаемых образцы

моделей измеряют и сравнивают их размеры. Чем больше диаметр пятна, тем более мягкую консистенцию имеет бальзам и легче намазывается.

### **3) Методика определения прилипающей способности**

Образец бальзама (0,5г) наносят на фалангу указательного пальца с помощью шпателя, не втирая в кожу. После этого делают отпечатки на целлофане до тех пор пока не исчезнут их следы. Затем на целлофан наносят небольшое количество белой глины для проявления отпечатков и подсчитывают их. Чем больше число проявившихся отпечатков, тем лучше прилипающая способность бальзама [6].

4) **рН водного раствора бальзама** определяется потенциометрическим методом в соответствии с требованиями ГФ РК с использованием рН-метра. Для определения рН готовили водный раствор исследуемого образца бальзама, для этого из колбы с раствором образцом бальзама отбирали 50 мл раствора и определяли рН. Получены показатели в пределах  $5,5 \pm 0,2$  [2].

### **5) Кожный тест на местное применение**

На кожу внутреннего сгиба намазать бальзам с фитокомпозициями и наблюдать реакцию в течение 10 часов [7].

### **6) Отклонение от средней массы**

На лабораторных весах ЛВ 210-А Сарто ГОСМ взвешивали массу 20 алюминиевых туб с содержимым и без, определили массу лекарственного вещества с точностью до 0,001 г и полученный результат делили на 20. Взвешивали 20 бальзама и сравнивали их массу со средней массой.

К важным технологическим показателям мягких лекарственных форм относятся структурно-механические свойства, которые влияют на такие терапевтические и потребительские показатели, как высвобождение лекарственных веществ, удобство и легкость нанесения, эффективная и динамическая вязкость, определенное напряжение сдвига, механическая стабильность и другие.

Таблица 5 - Оценка функциональных свойств бальзама

<b>№ бальзама</b>	<b>Внешний вид</b>	<b>Растворимость</b>	<b>Время растворения, мин</b>	<b>Адгезивные свойства</b>	<b>рН водного раствора</b>	<b>Пластичность%, по пвс</b>
№ 16	Оранжевого цвета, ровные, гладкие, прозрачные	Растворяется в водном и масляном растворе	3-5 мин	За счет желатина в составе адгезивный	$5,5 \pm 0,2$	$99 \pm 5$

## **Вывод**

Проведено экспериментально-теоритическое обоснование концентрации компонентов трансдермальной системы – бальзама противопростудного действия. На основании предварительных исследований установлено, что оптимальной основой для бальзама является бинарные системы - альгинат натрия с желатином в сочетании с пластификатором – глицерином, в качестве активных ингредиентов выбраны – CO2-экстракт мяты перечной густой консистенции (ТОО «Фито-Аромат»), эфирные масла гвоздики (Флория Фарм), розмарина, эвкалипта и лавра, концентрации, которых были определены экспериментальным путем [5], т.к. эфирные масла имеют высокую концентрацию и являются сильнодействующим продуктом. Полученные результаты показывают, что главным достоинством новой трансдермальной системы - бальзама являются простота применения, возможность длительного действия, что позволяет проводить курс лечения в течение 1-3 часов при применении днем, а также возможность использования и перед сном при простудных заболеваниях, а также и для профилактики. Ведь **ароматерапия** – отличное средство борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями, а также эффективный способ повышения иммунитета и профилактики простудных заболеваний [6].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Устенова Г.О. Технологические и биофармацевтические аспекты создания фитопрепаратов на основе углекислотных экстрактов, полученных в сверхкритических условиях. – Алматы: 2010. – 261с.
- 2 Государственная фармакопея Республики Казахстан – Алматы: Издательский дом “Жибек жолы”, 2007. – Т.1. – 542с
- 3 Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 296 с.
- 4 Батырбеков Е.О., Мошкевич С.А., Жубанов Б.А. и др. Полимерные лекарственные препараты пролонгированного действия. - Алматы: КазГосИНТИ, 1995. – 42 с.

**К.К. КОЖАНОВА, Б.А. ДОСЖАНОВА, М.В. СМАГУЛОВА, А.А. УЗБЕКОВА**

*С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Қазақстан, Алматы*

**Түйін:** Биофармацевтикалық және технологиялық талдау әдістерін қолдана отырып, бұрыш жалбызының қою CO2-экстрактысы және эфир майларының қоспасы негізінде суық тию ауруларының алдын-алу және емдеуге арналған бальзамның ұтымды құрамы мен технологиясы жасалды.

**Түйінді сөздер:** бұрыш жалбызының қою CO2-экстрактысы, суық тию аурулары, алдын-алу, фитокомпозиция.

**K.KOZHANOVA, B.A. DOSZHANOVA, M.V. SMAGULOVA, A.A. UZBEKOVA**

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan*

**Resume:** Using biopharmaceutical and technological methods of analysis are developed and experimentally proved formulations, technology-based balm fitokompozitsii - CO2 extract and peppermint mixture of essential oils for the treatment and prevention of colds.

**Keywords:** CO2 extract of mint, balm, colds, prevention, fitokompozitsiya.

#### **РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ - БАЛЬЗАМА НА ОСНОВЕ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОРВИ**

Суық тиген мен ЖРВИ-дің алдын алу және емдеу үшін фитокомпозицияға негізделген трансдермальды жүйе-бальзамының құрамы мен технологиясын дамыту