

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-89-95>
УДК 615.454.12



Оригинальная статья / Research article

Оптимизация состава мази с фитоэкдистероидами серпистена

Е. И. Молохова¹, Ю. В. Сорокина^{1*}, Д. Е. Липин²

¹ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПГФА), 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», 623856, Россия, Свердловская область, г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172

*Контактное лицо: Сорокина Юлия В. E-mail: sorokinayulia@yandex.ru

ORCID: Е. И. Молохова – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>; Ю. В. Сорокина – <https://orcid.org/0000-0001-9114-7208>; Д. Е. Липин – <https://orcid.org/0000-0002-8160-1224>.

Статья поступила: 26.10.2020 Статья принята в печать: 06.10.2021 Статья опубликована: 25.11.2021

Резюме

Введение. Фитоэкдистероиды – группа природных соединений, родственных по структуре и физиологическому действию экдизону – гормону линьки насекомых. Установлено, что фитоэкдистероиды обладают противовоспалительным действием, что дает основание полагать наличие у них регенерирующих свойств. Представляет интерес разработка мягкой лекарственной формы, содержащей фитоэкдистероиды.

Цель. Совершенствование мазевых композиций с фитоэкдистероидами путем оптимизации состава вспомогательных веществ основы.

Материалы и методы. В качестве активной субстанции использовали серпистен, содержащий сумму фитоэкдистероидов, основным из которых является 20-гидроксиэкдизон и получаемый из листьев *Serratula coronata* L. Сырье серлухи венценосной листья зарегистрировано Федеральной службой Роспотребнадзора (г. Москва) для получения БАД (Гр № 77.99.23.3.У.1922.3.08), субстанция серпистен (Гр № 77.99.23.3.У.1923.3.08. ТУ 9369-002-15092611-2008). В работе использовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению: моноглицериды дистиллированные, эмульгатор Т-2, твин-80, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, гидроксид алюминия, аэросил, вазелин, масло вазелиновое, масло подсолнечное. Оптимизацию состава вспомогательных веществ мази проводили по плану греко-латинского квадрата 4 × 4 с повторными наблюдениями. В качестве технологических параметров оценивали концентрацию водородных ионов водных извлечений мазей; кислотное число; высвобождение серпистена из мази в агаровый гель, термостабильность структуры. Структурно-механические свойства мазевой композиции оптимального состава определяли на ротационном вискозиметре RHEOTEST RV 2.1 (RHEOTEST Medingen GmbH, Германия). В качестве препарата сравнения использовали мазь «Бепантен» (GP Grenzach Produktions GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение. В ходе оптимизации состава дифильной мази с серпистеном установлено, что соотношение гидрофобной и гидрофильной фаз должно быть 1:1, в мазевую основу целесообразно вводить эмульгатор Т-2, аэросил и смесь вазелина и вазелинового масла в пропорции 1:1. В результате проведенных исследований по оптимизации мазевых композиций предложен следующий состав мази серпистена: серпистен – 0,02; эмульгатор Т-2 – 3,0; аэросил – 3,0; вазелин – 23,0; масло вазелиновое – 23,0; спирт этиловый 40 % – 1 мл; вода очищенная до 100,0. Сравнительный анализ эффективной вязкости показал, что предлагаемый состав по этому показателю максимально приближен к вязкости мази «Бепантен».

Заключение. Выполнен комплекс технологических исследований по оптимизации состава мази серпистена 0,02 % на дифильной основе. Разработанный состав и технология позволили получить композицию, обладающую термостабильностью, приблизить водородный показатель мази к рН кожи человека и добиться параметров, входящих в реологический оптимум для дерматологических мазей (0,34–108 Па · с).

Ключевые слова: мазь, фитоэкдистероиды, вспомогательные вещества, показатели качества, реологические характеристики

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. И. Молоховой, Ю. В. Сорокиной, Д. Е. Липиным выбрано научное направление работы, составлен план исследования. Ю. В. Сорокиной проведено экспериментальное исследование по получению мазевых композиций. Д. Е. Липиным проведен анализ физико-химических и технологических свойств мягких лекарственных форм с серпистеном. Е. И. Молохова, Д. Е. Липин участвовали в обработке и анализе полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и подготовке текста статьи.

Для цитирования: Молохова Е. И., Сорокина Ю. В., Липин Д. Е. Оптимизация состава мази с фитоэкдистероидами серпистена. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):89–95. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-89-95>

Optimization of the Composition of the Ointment with Phytoecdysteroids Serpisten

Elena I. Molokhova¹, Yuliya V. Sorokina^{1*}, Daniil E. Lipin²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyeva str., Perm, Perm Territory, 614990, Russia

² OJSC "Irbitsk chemical and pharmaceutical plant", 172, Kirova str., Irbit, Sverdlovsk region, 623856, Russia

*Corresponding author: Yuliya V. Sorokina. E-mail: sorokinayulia@yandex.ru

ORCID: Elena I. Molokhova – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>; Yuliya V. Sorokina – <https://orcid.org/0000-0001-9114-7208>; Daniil E. Lipin – <https://orcid.org/0000-0002-8160-1224>.

Received: 26.10.2020 Revised: 06.10.2021 Published: 25.11.2021

© Молохова Е. И., Сорокина Ю. В., Липин Д. Е., 2021

© Molokhova E. I., Sorokina Yu. V., Lipin D. E., 2021

Abstract

Introduction. Phytoecdysteroids are a group of natural compounds related in structure and physiological effect to ecdysone – the hormone of insect molting. Phytoecdysteroids have been found to have an anti-inflammatory effect, which suggests that they have regenerative properties. The development of a soft dosage form containing phytoecdysteroids is of interest.

Aim. Improvement of ointment compositions with phytoecdysteroids by optimizing the composition of base adjuvants.

Materials and methods. As an active substance was used Serpisten, containing the sum of phytoecdysteroids, the main of which is 20-hydroxyecdysone and obtained from the leaves of *Serratulae coronatae*. Raw materials "Serpukhi crowned leaves" were registered by the Federal Service Rospotrebnadzor (Moscow) for the production of dietary supplements (Gr. No. 77.99.23.3.U.1922.3.08), substance Serpisten (Gr. No. 77.99.23.3.U.1923.3.08. TU 9369-002-15092611-2008). In work were used the excipients allowed for medical use: the monoglycerides distilled, T-2 emulsifier, tween 80, sodium – carboxymethylcellulose, polyvinyl alcohol, hydroxide of aluminum, aëro forces, vaseline, oil vaseline, sunflower oil. Optimization of ointment auxiliary substances composition was carried out according to the Greco-Latin 4 × 4 square plan with repeated observations. The concentration of hydrogen ions from aqueous ointments was evaluated as process parameters; acid number; release of serpistene from ointment into agar gel, thermal stability of structure. The structural and mechanical properties of the optimal composition ointment composition were determined on a RV type REOTEST 2.1 rotary viscometer (RHEOTEST Medingen GmbH, Germany). Ointment Bepanten (GP Grenzsch Production GmbH, Germany) was used as a comparison preparation.

Results and discussion. During optimization of the composition of the diphilic ointment with serpistene, was found that the ratio of hydrophobic and hydrophilic phases should be 1:1, it is advisable to introduce into the ointment base an emulsifier T-2, aerosil and a mixture of vaseline and vaseline oil in the proportion of 1:1. As a result of the carried out studies on the optimization of ointment compositions, the following serpisten ointment composition is proposed: serpisten – 0.02; emulsifier T-2 – 3.0; aerosil – 3.0; vaseline – 23.0; vaseline oil – 23.0; ethyl alcohol 40 % – 1 ml; purified water to 100.0. Comparative analysis of effective viscosity showed that the proposed composition is as close as possible to the Bepanten ointment.

Conclusion. A set of technological studies was carried out to optimize the composition of the Serpisten, 0.02 % ointment on a diphilic basis. The developed composition and technology made it possible to obtain a composition with thermal stability, bring the hydrogen index of the ointment closer to the pH of human skin and achieve the parameters included in the rheological optimum for dermatological ointments (0.34–108 Pa · s).

Keywords: ointment, phytoecdysteroids, excipients, quality indicators, rheological characteristics

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena I. Molokhova, Yuliya V. Sorokina, Daniil E. Lipin selected the scientific field of work, drew up a study plan. Yuliya V. Sorokina conducted an experimental study on the preparation of ointment compositions. Daniil E. Lipin analyzed the physicochemical and technological properties of soft dosage forms with serpisten. Elena I. Molokhova, Daniil E. Lipin participated in the processing and analysis of the obtained data. All authors participated in the discussion of the results and the preparation of the text of the article.

For citation: Molokhova E. I., Sorokina Yu. V., Lipin D. E. Optimization of the composition of the ointment with phytoecdysteroids serpisten. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-89-95>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность создания лекарственных средств на основе фитоэкдистероидов подтверждается рядом научных публикаций, содержащих экспериментальные данные по широкому спектру их фармакологических эффектов от адаптогенного до репаративного [1–7]. В последнее время актуализировался поиск новых растительных источников, содержащих фитоэкдистероиды [8–10]. Получена культура генетически трансформированных корней (*hairy roots*) *Sileneroemeri* Friv. как источника фитоэкдистероидов [11].

Среди доступных источников фитоэкдистероидов можно выделить культивируемое сырье серпухи венценосной листья. Несмотря на то, что серпуха венценосная не является фармакопейным растением, содержание фитоэкдистероидов в ней на порядок выше, чем в сырье левзеи сафлоровидной [5]. Исследователями Института биологии Коми НЦ Уро РАН разработана технология активной субстанции серпистена, включающей в себя семь фитоэкдистероидов с преобладанием 20-гидроксиэкдизона [12].

Особый интерес представляет разработка и совершенствование мягких лекарственных форм с фитоэкдистероидами, так как они показали хорошие результаты в гнойной хирургии, лечении термических и химических ожогов [5]. В 1998–2001 годах запатентованы составы мазей «Виспосил», «Валеодонт», «Висподент», «Витадерм» на основе суммарных препаратов фитоэкдистероидов из растений родов *Silence*, *Ajuga*, *Serratula*. Основы вышеуказанных мазей включают большое количество вазелина, который, как известно, нарушает газообмен, плохо высвобождает лекарственные вещества и обладает низкой осмотической и адсорбционной активностью [13].

На базе ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» проведены исследования по разработке мазевых композиций, содержащих серпистен, оценены их реологические параметры. Установлена зависимость высвобождения активной субстанции из мазей от природы основы. Наилучшие результаты по высвобождению серпистена показала композиция на дифильной основе, включающая: сер-

пистен; спирт этиловый; вазелиновое масло; вазелин; МГД; аэросил; вода очищенная [14].

Результаты исследования структурно-механических свойств указывают на то, что дифильная мазь, содержащая серпистен, в отличие от гидрофобной и гидрофильной композиции, укладывается в реологический оптимум, характеризующийся эффективной вязкостью 0,34–108 Па·с – для мазей гидрофильной природы и 0,32–93,3 Па·с – для гидрофобной природы. Однако мазь предложенного состава имеет недостаточно широкую петлю гистерезиса и меньшее значение предельного напряжения сдвига по сравнению с мазью «Бепантен», включающей декспантенол, протегин Х, спирт цетиловый, спирт стеариловый, воск пчелиный белый, ланолин, парафин мягкий белый, масло миндальное, парафин жидкий, воду очищенную (GP Grenzach Produktions GmbH, Германия) [14]. Наличие широкой петли гистерезиса у препарата сравнения свидетельствует об устойчивых структурно-механических свойствах. Более низкий показатель напряжения сдвига дифильной композиции с серпистеном говорит о необходимости внесения в состав композиции загустителей [15].

С целью совершенствования композиций мазей проведена оптимизация состава вспомогательных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве активной субстанции использовали серпистен – стандартный очищенный препарат фитоэкдистероидов серпухи венценосной, полученный в лаборатории биохимии и биотехнологии растений института биологии Коми НЦ УрО РАН. Серпистен вводили в основу в виде водно-спиртового раствора в соотношении 1:50 до содержания в мази 0,02 %.

При выборе состава мази исследовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению: эмульгаторы моноглицериды дистиллированные (МГД) (ТУ 10-1197-95, АО «Нижегородский масло-жировой комбинат»), эмульгатор Т-2 (ТУ 10-1198-95, ЗАО «Ласкрафт»), твин-80 (ТУ 16-14-938-79, АО «ВЕК-ТОН»); загустители: натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) (ТУ 2231-001-68373646-2010, АО «ВЕК-ТОН»), поливиниловый спирт (ПВС) (ГОСТ 10779-78, ОАО «Невинномысский Азот», Россия), гидроксид алюминия (Филиал АО НПО «Микроген» г. Пермь, Пермское НПО «Биомед»), аэросил (ТУ 24.1-31695418-002-2003, АО «ВЕК-ТОН»); гидрофобная фаза: вазелин (ГОСТ 3582-84, ЗАО «СП «Химпром»), масло вазелиновое (ЛСР-007829/08-061008 с изменениями № 1–8, АО «Медхим»), масло подсолнечное (ГОСТ 1129-2013, ООО «Алтайский подсолнух»).

Технология мазей включала следующие технологические приемы: эмульгаторы сплавляли с гидрофобной основой; загустители – ПВС, Na-КМЦ, гидроксид алюминия и аэросил – вводили в виде гелей и суспензий.

Водно-спиртовой раствор серпистена вводили вместе с остальными гидрофильными компонентами в сплав основы и эмульгатора по типу эмульсии.

Исследование влияния свойств вспомогательных веществ на технологические параметры проводили по плану греко-латинского квадрата 4 × 4 с повторными наблюдениями. В качестве технологических параметров оценивали pH мазей (ОФС 1.2.1.0004.15 «Ионометрия»), кислотное число (ОФС 1.2.3.0004.15 «Кислотное число»), высвобождение серпистена из мази.

При использовании метода диффузии в агаровый гель применяли 2%-й агаровый гель следующего состава: 20,0 агара микробиологического, 8,9 г натрия хлорида, 0,3 г калия хлорида, 0,39 г кальция хлорида, очищенной воды до 1000 мл. В качестве индикатора использовали 4 мл 10%-го раствора 2,4-динитрофенилгидразина, который вводили в процессе приготовления геля.

Полученный раствор геля разливали в чашки Петри и выдерживали в течение 24 ч. В геле металлическим цилиндром (d = 8 мм) вырезали лунки, в которые помещали исследуемые образцы мазей (0,3 г). Систему термостатировали при температуре 37 °С 24 часа, после чего определяли размеры окрашенных в интенсивно-коричневый цвет зон вокруг каждой выемки соответствующей мази с помощью миллиметровой бумаги.

Структурно-механические свойства мазевой композиции оптимального состава определяли на ротационном вискозиметре RHEOTEST RV 2.1 (RHEOTEST Medingen GmbH, Германия). Проводили три измерения с интервалом в 30 мин при температуре 30 °С (масса навески образца – 0,1 г). Скорость вращения конуса изменяли последовательно от 0,333 до 145,8 оборотов в секунду (по 12 скоростям вращения) и после достижения максимального для данного прибора касательного напряжения сдвига последовательно уменьшали скорость вращения. Обработку экспериментальных данных проводили по разработанной программе REOTEST на персональном компьютере.

Мазь «Бепантен» выбрана в качестве препарата сравнения для проведения реологических исследований вследствие того, что предварительными исследованиями по реологии и высвобождению серпистена из мазей наилучшие результаты показала композиция на дифильной основе. Мазь «Бепантен» является также дифильной, обладает схожими показаниями к применению, ее структурно-механические характеристики укладываются в рамки реологического оптимума для дифильных мазей, что указывает на возможность использования ее в качестве препарата сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оптимизации состава мази выбраны факторы, оказывающие влияние на качество мазевых композиций с серпистеном: процент гидрофильной фазы: A_1 – 10 %, A_2 – 30 %, A_3 – 50 %, A_4 – 75 %; вид эмульгатора

ра: V_1 – МГД, V_2 – эмульгатор Т-2, V_3 – твин-80, V_4 – смесь эмульгатора Т-2 и МГД; вид загустителя: C_1 – Na-КМЦ, C_2 – ПВС, C_3 – гель гидроксида алюминия, C_4 – аэросил; природа гидрофобной фазы: D_1 – вазелин, D_2 – масло вазелиновое, D_3 – смесь вазелина и масла вазелинового, D_4 – масло подсолнечное.

В ходе проведения экспериментов получено 16 мазевых композиций, составы которых представлены в таблице 1. Содержание серпистена во всех композициях составляло – 0,02 г. Полученные мазевые композиции выдерживали в прохладном месте (ОФС 1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств») в течение 24 часов, после чего проводили оценку по внешнему виду.

Шесть мазевых композиций имели удовлетворительный внешний вид и представляли собой однородные мази, мягкой консистенции, белые с желтоватым оттенком или бежевого цвета (составы 1, 2, 3, 5, 10, 12).

Остальные составы (4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16) в течение 24 часов хранения расслаивались.

На следующем этапе определяли такие показатели качества модельных композиций мазей, как pH водной вытяжки, кислотное число и высвобождение серпистена в агаровый гель. В таблице 2 приведены данные среднего значения трех опытов по определению показателей.

При определении pH мазевых композиций установлено, что значения находятся в пределах от 5,69 до 6,65.

Дисперсионный анализ показателя pH по критерию Фишера (таблица 3) показал, что на водородный показатель водной вытяжки существенное влияние оказывают вид загустителя ($F_{\text{расч.}} 8,45 > F_{\text{кр.}} 4,76$) и эмульгатора ($F_{\text{расч.}} 8,29 > F_{\text{кр.}} 4,76$) а также процент гидрофильной фазы ($F_{\text{расч.}} 5,14 > F_{\text{кр.}} 4,76$).

Таблица 1. Состав мазевых композиций с серпистеном

Table 1. Formulation of ointment compositions with serpisten

| № | Компоненты, г Components, g | | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1 | МГД 3,0 Distilled monoglycerides 3.0 | Гель Na-КМЦ 3,0 Gel Na-CMC 3.0 | Вазелин 87,0 Vaseline 87.0 | Вода очищенная 7,0 Purified water 7.0 |
| 2 | Т-2 10,0 Emulsifier T2 10.0 | Гель ПВС 10,0 PVA gel 10.0 | Масло вазелиновое 80,0 Vaseline oil 80.0 | – |
| 3 | Твин-80 1,0 Tween 80 1.0 | Гель гидроксида алюминия 10,0 Aluminium hydroxide gel 10.0 | Вазелин : масло вазелиновое (1:1) 89,0 Vaseline : Vaseline oil (1:1) 89.0 | – |
| 4 | Т-2 – МГД (1:1) 5,0 Emulsifier T2 – Distilled monoglycerides (1:1) 5.0 | Аэросил 5,0 Aerosil 5.0 | Масло подсолнечное 80,0 Sunflower oil 80.0 | Вода очищенная 10,0 Purified water 10.0 |
| 5 | МГД 3,0 Distilled monoglycerides 3.0 | Гель ПВС 5,0 PVA gel 5.0 | Вазелин : масло вазелиновое (1:1) 67,0 Vaseline : Vaseline oil (1:1) 67.0 | Вода очищенная 25,0 Purified water 25.0 |
| 6 | Т-2 10,0 Emulsifier T2 10.0 | Гель Na-КМЦ 3,0 Gel Na-CMC 3.0 | Масло подсолнечное 60,0 Sunflower oil 60.0 | Вода очищенная 27,0 Purified water 27.0 |
| 7 | Твин-80 1,0 Tween 80 1.0 | Аэросил 5,0 Aerosil 5.0 | Вазелин 64,0 Vaseline 64.0 | Вода очищенная 30,0 Purified water 30.0 |
| 8 | Т-2 – МГД (1:1) 5,0 Emulsifier T2 – Distilled monoglycerides (1:1) 5.0 | Гель гидроксида алюминия 10,0 Aluminium hydroxide gel 10.0 | Масло вазелиновое 65,0 Vaseline oil 65.0 | Вода очищенная 20,0 Purified water 20.0 |
| 9 | МГД 3,0 Distilled monoglycerides 3.0 | Гель гидроксида алюминия 10,0 Aluminium hydroxide gel 10.0 | Масло подсолнечное 47,0 Sunflower oil 47.0 | Вода очищенная 40,0 Purified water 40.0 |
| 10 | Т-2 10,0 Emulsifier T2 10.0 | Аэросил 5,0 Aerosil 5.0 | Вазелин : масло вазелиновое (1:1) 35,0 Vaseline : Vaseline oil (1:1) 35.0 | Вода очищенная 50,0 Purified water 50.0 |
| 11 | Твин-80 1,0 Tween 80 1.0 | Гель Na-КМЦ 3,0 Gel Na-CMC 3.0 | Масло вазелиновое 49,0 Vaseline oil 49.0 | Вода очищенная 47,0 Purified water 47.0 |
| 12 | Т-2 – МГД (1:1) 5,0 Emulsifier T2 – Distilled monoglycerides (1:1) 5.0 | Гель ПВС 5,0 PVA gel 5.0 | Вазелин 66,0 Vaseline 66.0 | Вода очищенная 24,0 Purified water 24.0 |
| 13 | МГД 3,0 Distilled monoglycerides 3.0 | Аэросил 5,0 Aerosil 5.0 | Масло вазелиновое 15,0 Vaseline oil 15.0 | Вода очищенная 77,0 Purified water 77.0 |
| 14 | Т-2 10,0 Emulsifier T2 10.0 | Гель гидроксида алюминия 10,0 Aluminium hydroxide gel 10.0 | Вазелин 15,0 Vaseline 15.0 | Вода очищенная 65,0 Purified water 65.0 |
| 15 | Твин-80 1,0 Tween 80 1.0 | Гель ПВС 5,0 PVA gel 5.0 | Масло подсолнечное 24,0 Sunflower oil 24.0 | Вода очищенная 70,0 Purified water 70.0 |
| 16 | Т-2 – МГД (1:1) 5,0 Emulsifier T2 – Distilled monoglycerides (1:1) 5.0 | Гель Na-КМЦ 3,0 Gel Na-CMC 3.0 | Вазелин : масло вазелиновое (1:1) 20,0 Vaseline : Vaseline oil (1:1) 20.0 | Вода очищенная 72,0 Purified water 72.0 |

Таблица 2. Показатели качества мазевых композиций с серпистеном

Table 2. Quality indicators of ointment compositions with serpisten

| № состава № composition | pH | Кислотное число, мг Acid number, mg | Высвобождение фитостероидов, мм Phytoecdysteroid release, mm |
|-------------------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1 | 6,59 ± 0,29 | 0,28 ± 0,01 | 6,00 ± 0,30 |
| 2 | 5,69 ± 0,23 | 0,17 ± 0,01 | 6,00 ± 0,36 |
| 3 | 6,35 ± 0,25 | 0,22 ± 0,01 | 13,00 ± 0,91 |
| 4 | 6,20 ± 0,18 | 2,75 ± 0,08 | 6,00 ± 0,33 |
| 5 | 6,51 ± 0,30 | 0,11 ± 0,01 | 6,00 ± 0,54 |
| 6 | 6,55 ± 0,05 | 0,73 ± 0,01 | 6,00 ± 0,45 |
| 7 | 6,36 ± 0,28 | 0,39 ± 0,01 | 6,00 ± 0,24 |
| 8 | 6,60 ± 0,23 | 0,17 ± 0,01 | 6,00 ± 0,49 |
| 9 | 6,29 ± 0,27 | 0,34 ± 0,01 | 6,00 ± 0,30 |
| 10 | 6,14 ± 0,19 | 0,62 ± 0,02 | 6,00 ± 0,44 |
| 11 | 6,49 ± 0,27 | 0,22 ± 0,01 | 14,00 ± 0,55 |
| 12 | 6,39 ± 0,21 | 0,11 ± 0,01 | 6,00 ± 0,43 |
| 13 | 6,26 ± 0,23 | 0,79 ± 0,02 | 6,00 ± 0,23 |
| 14 | 6,08 ± 0,16 | 0,28 ± 0,01 | 6,00 ± 0,33 |
| 15 | 6,35 ± 0,22 | 0,22 ± 0,01 | 15,00 ± 0,62 |
| 16 | 6,65 ± 0,29 | 0,11 ± 0,01 | 6,00 ± 0,37 |

Таблица 3. Дисперсионный анализ результатов определения pH

Table 3. Variance analysis of pH results

| Источник дисперсии Dispersion source | Число степеней свободы (f) Number of degrees of freedom (f) | Сумма квадратов (SS) Sum of squares (SS) | Средний квадрат (MS) Middle Square (MS) | F _{расч.} F _{calc.} | F _{табл.} F _{table.} |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| A | 3 | 0,18 | 0,06 | 5,14 | 4,76 |
| B | 3 | 0,29 | 0,10 | 8,29 | 4,76 |
| C | 3 | 0,30 | 0,10 | 8,45 | 4,76 |
| D | 3 | 0,05 | 0,02 | 1,36 | 4,76 |
| Остаток Rest | 6 | 0,07 | 0,01 | – | – |
| Общая сумма Total amount | 15 | 0,88 | – | – | – |

Для статистически значимых факторов проведены множественные сравнения с использованием рангового критерия Дункана. Ряды предпочтительности для фактора А имели следующий вид: 10 % гидрофильной фазы (A₁) > 50 % (A₃), для фактора В: эмульгатор Т-2 (B₂) > МГД (B₁), а для фактора С: аэросил (C₄) > ПВС (C₂). Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования в качестве вспомогательных веществ эмульгатора второго рода (эмульгатор Т-2) и загустителя аэросила для стабилизации мазевой композиции при соотношении гидрофобной и гидрофильной фаз 1:1.

Результаты дисперсионного анализа показателя «Кислотное число» представлены в таблице 4.

Таблица 4. Дисперсионный анализ результатов определения показателя «Кислотное число»

Table 4. Dispersion analysis of the results of determining the acid number

| Источник дисперсии Dispersion source | Число степеней свободы (f) Number of degrees of freedom (f) | Сумма квадратов (SS) Sum of squares (SS) | Средний квадрат (MS) Middle Square (MS) | F _{расч.} F _{calc.} | F _{табл.} F _{table.} |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| A | 3 | 0,80 | 0,27 | 1,93 | 4,76 |
| B | 3 | 0,60 | 0,20 | 1,46 | 4,76 |
| C | 3 | 2,45 | 0,82 | 5,94 | 4,76 |
| D | 3 | 1,57 | 0,53 | 3,82 | 4,76 |
| Ошибка Rest | 6 | 0,83 | 0,14 | – | – |
| Общая сумма Total amount | 15 | 6,24 | – | – | – |

Показатель F-критерия указывает на существенное влияние на кислотное число фактора С (загуститель). Согласно ранговому критерию Дункана получен следующий ряд предпочтительности: аэросил > Na-КМЦ > алюминия гидроксид > ПВС. Наименьшее значение кислотного числа мази с серпистеном наблюдается, когда гидрофильная фаза составляет 50 % от массы модельного образца, в качестве эмульгатора выступает МГД или эмульгаторы Т-2 и МГД, а гидрофобная фаза представлена смесью вазелина и вазелинового масла.

Результаты дисперсионного анализа при изучении влияния изучаемых факторов на высвобождение фитостероидов отражены в таблице 5.

Таблица 5. Дисперсионный анализ результатов определения высвобождения фитостероидов

Table 5. Dispersion analysis of phytoecdysteroid release results

| Источник дисперсии Dispersion source | Число степеней свободы (f) Number of degrees of freedom (f) | Сумма квадратов (SS) Sum of squares (SS) | Средний квадрат (MS) Middle Square (MS) | F _{расч.} F _{calc.} | F _{табл.} F _{table.} |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| A | 3 | 12,5 | 4,17 | 2,00 | 4,76 |
| B | 3 | 108 | 36,00 | 17,28 | 4,76 |
| C | 3 | 12,5 | 4,17 | 2,00 | 4,76 |
| D | 3 | 12,5 | 4,17 | 2,00 | 4,76 |
| Ошибка Rest | 6 | 12,5 | 2,08 | – | – |
| Общая сумма Total amount | 15 | 158 | – | – | – |

При этом высвобождение фитоэкдистероидов из составов 3, 11, 15 достоверно отличалось от остальных композиций в лучшую сторону.

Однако дополнительными исследованиями установлено, что твин-80 дает окраску при взаимодействии с индикатором. Таким образом, не выявлено влияния изучаемых составов мазей на высвобождение серпистана.

Следовательно, в ходе оптимизации состава дифильной мази с серпишеном установлено, что соотношение гидрофобной и гидрофильной фаз должно быть 1:1, в мазевую основу целесообразно вводить эмульгатор Т-2, аэросил и смесь вазелина и вазелинового масла в пропорции 1:1.

В ходе экспериментальных исследований установлены условия стерилизации предлагаемой основы, позволяющей использовать ее в составе мазей ранозаживляющего действия: термическая стерилизация в течение 30 минут при 110 °С, 0,5 атм. Стерилизацию мазевых основ проводили в стеклянных термостойких флаконах с ватно-марлевыми пробками под обвязку с последующим определением показателей рН и кислотного числа. После стерилизации данный образец обладал однородной консистенцией со значением рН 7,19 и кислотного числа 0,28.

В результате проведенных исследований по оптимизации мазевых композиций с серпишеном предложен следующий состав:

Серпистен – 0,02.
Эмульгатор Т-2 – 3,0.
Аэросил – 3,0.
Вазелин – 23,0.
Масло вазелиновое – 23,0.
Спирт этиловый 40%-й – 1 мл.
Вода очищенная до 100,0.

Сравнительный анализ эффективной вязкости показал, что вязкость предлагаемого состава находится в границах оптимума как гидрофильных, так и гидрофобных мазей (рисунок 1).

На рисунке 1 показано, что состав мази после оптимизации имеет лучшие реологические параметры: более широкую петлю гистерезиса и более высокие значения напряжения сдвига в сравнении с исходным составом мази. Таким образом, оптимизация состава дифильной мази позволила улучшить его реологические характеристики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен комплекс технологических исследований по оптимизации состава мази серпистана 0,02 % на дифильной основе. Разработанный состав и технология позволили получить композицию, обладающую термостабильностью, приблизить водородный показатель мази к рН кожи человека. Вязкость мази с серпишеном находится в границах оптимума как гидрофильных, так и гидрофобных мазей.

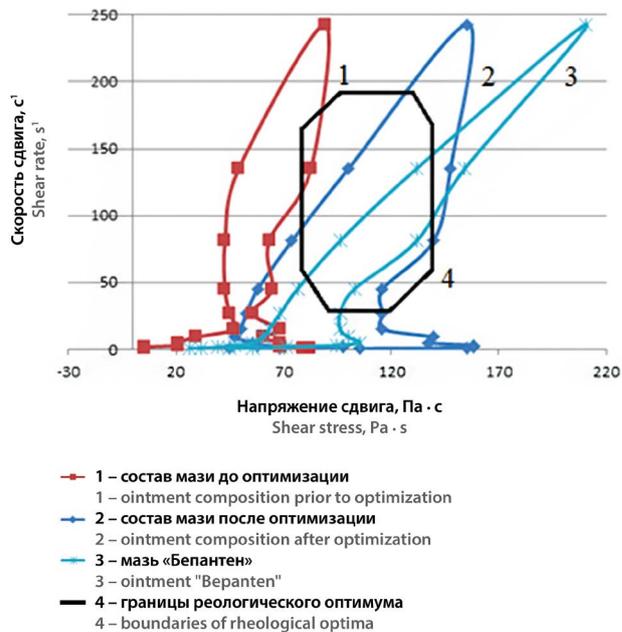


Рисунок 1. Реограммы течения мазевых композиций при 32 °С

Figure 1. Ointment composition flow rheograms at 32 °C

ЛИТЕРАТУРА

- Уфимцев К. Г., Ширшова Т. И., Володин В. В. Фитоэкдистероиды как детергенты насекомых-фитофагов: действие растения серпухи венценосной *Serratula coronata* – продуцента экдистероидов, на египетскую хлопковую совку *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). *Успехи современной биологии*. 2009;129(3):271–285.
- Володин В. В., Сидорова Ю. С., Мазо В. К. 20-гидроксиэкдизон – растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании. *Вопросы питания*. 2013;82(6):24–30.
- Mamadaliyeva N. Z., El-Readi M. Z., Ovidi E., Ashour M. L., Hamoud R., Sagdullaev S. S., Azimova S. S., Tiezi A., Wink M. Antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activities of the chemical constituents of *Ajuga turkestanica*. *Phytopharmacology*. 2013;4(1):1–18.
- Радимич А. И., Шейченко В. И., Куляк О. Ю., Сайбель О. Л., Коротких И. Н. Изучение экдистероидов травы серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.). *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020;4(30):34–42.
- Ханумиди Е. И. Биологически активные вещества серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) их использование и применение в медицине. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2017;20(7):3–7.
- Севостьянов А. Е., Соколов В. А., Дармограй В. Н. Перспективы применения фитоэкдистероидов в офтальмологии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2006;14(1):71–78.
- Володин В. В., Ву Тхи Лоан, Володина С. О., Кузнецов А. Н. Экдистероидсодержащие растения национального парка Кук Фьонг (Северный Вьетнам). *Известия Коми научного центра Уро РАН*. 2018;3(35):46–53.
- Николаева Г. Г., Шантанова Л. Н., Николаева И. Г., Раднаева Л. Д., Гармаева Л. Л., Цыбиктарова Л. П. Левзея одноцветковая и серпуха васильковая – перспективные экдистероидсодержащие растения. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014;3(97):93–96.
- Оленников Д. Н., Кащенко Н. И. Фитоэкдистероиды родов *Serratula* L. и *Klasea* cass. (Asteraceae): хеморазнообразие, методы выделения и анализа. *Химия растительного сырья*. 2017;4:123–135.

10. Оленников Д. Н., Кащенко Н. И. Фитоэкдистероиды надземной части *Serratula centauroides*, произрастающей в Прибайкалье. *Химия растительного сырья*. 2018;2:37–44.
11. Эрст А. А., Зибарева Л. Н., Железниченко Т. В., Ковзунова О. В. Культура генетически трансформированных корней (*hairy roots*) *Silene roemerii* Friv. – источник получения фитоэкдистероидов. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2017;37:17–30.
12. Володина С. О., Володин В. В., Чадин И. Ф. Ресурсы, биотехнология и использование экдистероидсодержащих растений. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010;12(1–3):668–674.
13. Быковский С. Н., Василенко И. А., Демина Н. Б., Шохин И. Е., Новожилев О. В., Мешковский А. П., Спицкий О. Р., ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. М.: Перо; 2015. 472 с.
14. Молохова Е. И., Липин Д. Е., Володин В. В. Выбор композиции для ранозаживляющей мази на основе фитоэкдистероидов. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;1:1–6.
15. Молохова Е. И., Сорокина Ю. В. Сравнительное изучение реологических характеристик оригинального препарата Тридерм и его дженериков в форме крема. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(5–6):3–5.
- des growing in the Baikal region]. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja = Chemistry of plant raw materials*. 2018;2:37–44. (In Russ.)
11. Erst A. A., Zibareva L. N., Zheleznicchenko T. V., Kovzunova O. V. Genetically transformed root cultures (*hairy roots*) of *Silene roemerii* friv. as the source of phytoecdysteroids. *Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2017;37:17–30. (In Russ.)
12. Volodina S. O., Volodin V. V., Chadin I. F. Resources, biotechnology and utilization of the ecdysteroid-containing plants. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2010;12(1–3):668–674. (In Russ.)
13. Bykovsky S. N., Vasilenko I. A., Demina N. B., Shokhin I. E., Novozhilov O. V., Meshkovsky A. P., Spitsky O. R., editors. *Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii* [Pharmaceutical development: concept and practical guidelines]. Moscow: Pero; 2015. 472 p. (In Russ.)
14. Molokhova E. I., Lipin D. E., Volodin V. V. Composition choice for a wound healing ointment with phytoecdysteroids. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya*. 2014;1:1–6. (In Russ.)
15. Molokhova E. I., Sorokina Yu. V. Comparative Investigation of Rheological Characteristics of the Original Drug Triderm and its Generics in the Form of Cream. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2014;59(5–6):3–5. (In Russ.)

REFERENCES

1. Ufimtsev K. G., Shirshova T. I., Volodin V. V. Phytoecdysteroids as Deterrents of Insects-Phytophags: Effect of *Serratula coronata* on the Development of the Egyptian Cotton Leafworm *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2009;129(3):271–285. (In Russ.)
2. Volodin V. V., Sidorova Yu. S., Mazo V. K. 20-hydroxyecdysone – plant adaptogen: an anabolic effect, possible use in sports nutrition. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2013;82(6):24–30. (In Russ.)
3. Mamadalieva N. Z., El-Readi M. Z., Ovidi E., Ashour M. L., Hamoud R., Sagdullaev S. S., Azimova S. S., Tiezi A., Wink M. Antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activities of the chemical constituents of *Ajuga turkestanica*. *Phytopharmacology*. 2013;4(1):1–18.
4. Radimich A. I., Sheychenko V. I., Kulyak O. Yu., Saibel O. L., Korotkikh I. N. The investigation of ecdysteroids from *Serratula coronata* L. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv*. 2020;4(30):34–42. (In Russ.)
5. Khanumidi E. I. Biologically active substances of *Serratula coronata* L., their use and application in medicine. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2017;20(7):3–7. (In Russ.)
6. Sevostyanov A. E., Sokolov V. A., Darmograj V. N. Prospects of application phytoecdysteroids in ophthalmology. *Rossiyskiy medikobologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova = Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov*. 2006;14(1):71–78. (In Russ.)
7. Volodin V. V., Vu Thi Loan, Volodina S. O., Kuznetsov A. N. Ecdysteroid-containing plants of the national park Cuc Phuong (Northern Vietnam). *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra Uro RAN*. 2018;3(35):46–53. (In Russ.)
8. Nikolaeva G. G., Shantanova L. N., Nikolaeva I. G., Radnaeva L. D., Garmaeva L. L., Tsybiktarova L. P. *Rhaponticum uniflorum* (L.) and *Serratula centauroides* (L.) are promising ecdysteroid-containing plants. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2014;3(97):93–96. (In Russ.)
9. Olennikov D. N., Kashchenko N. I. *Fitoekdisteroidy rodov Serratula L. i Klasea cass. (Asteraceae): khemoraznoobrazie, metody vydeleniya i analiza* [Phytoecdysteroids of the genera *Serratula* L. and *Klasea* cass. (Asteraceae): chemical diversity, methods of isolation and analysis]. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja = Chemistry of plant raw materials*. 2017;4:123–135. (In Russ.)
10. Olennikov D. N., Kashchenko N. I. *Fitoekdisteroidy nadzemnoy chasti Serratula centauroides, proizrastayushchey v Pribaykal'e* [Phytoecdysteroids of the aboveground part of *Serratula centauroi-*