

Разработка технологии и состава трансдермальной терапевтической системы с извлечением из травы касатика молочного-белого

И.Е. Каухова, М.В. Ароян, С.Б. Гончарова

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каухова Ирина Евгеньевна – заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (911) 917-06-55. E-mail: Irina.Kaukhova@pharminnotech.com

Ароян Мария Вахтанговна – аспирант, ассистент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Тел.: +7 (981) 794-22-30. E-mail: Mariya.Aroyan@pharminnotech.com

Гончарова София Борисовна – магистрант второго года обучения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Тел.: +7 (981) 789-21-39. E-mail: Sofya.Goncharova@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

Введение. В современной фармации актуальным является разработка пролонгированных лекарственных средств, в том числе трансдермальных терапевтических систем (ТТС). Касатик молочный-белый (*Iris lactea* Pall.) имеет разнообразный химический состав, который определяет широкий спектр его фармакологических эффектов. Флавоновый гликозид эмбинин, содержащийся в растении, обладает иммуномодулирующим и противовирусным действием.

Цель исследования – создание ТТС, обладающей иммуностимулирующим действием, на основе извлечения из травы касатика молочного-белого.

Материал и методы. Объект исследования – трава касатика молочного-белого, заготовленная в Забайкалье. Оценка качества ТТС осуществляли по стандартным методикам Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания.

Результаты. Установлен оптимальный компонентный состав матрицы трансдермального пластыря, определен технологический режим получения, определены основные показатели качества трансдермального пластыря на основе извлечения из травы касатика молочного-белого.

Заключение. Впервые разработан состав и технология трансдермального пластыря на основе извлечения из касатика молочного-белого, проведена его стандартизация.

Ключевые слова: касатик молочный-белый, *Iris lactea* Pall., трансдермальная терапевтическая система, эмбинин.

Для цитирования: Каухова Т.Е., Ароян И.В., Гончарова С.Б. Разработка технологии и состава трансдермальной терапевтической системы с извлечением из травы касатика молочного-белого. Фармация, 2019; 68 (1): 27–32. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-01-04>

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND COMPOSITION OF A TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH EXTRACTION FROM MILKY IRIS (*IRIS LACTEA*) HERB

I.E. Kaukhova, M.V. Aroyan; S.B. Goncharova

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina E. Kaukhova – Head of the Department of Industrial Technology of Drugs of the Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (911) 917-06-55. E-mail: Irina.Kaukhova@pharminnotech.com

Maria V. Aroyan – post-graduate student, assistant of the Department of Industrial Technology of Drugs of the Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Tel.: +7 (981) 794-22-30. E-mail: Mariya.Aroyan@pharminnotech.com

Sofya B. Goncharova – master's degree student of the second year of training of the Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Tel.: +7 (981) 789-21-39. E-mail: Sofya.Goncharova@pharminnotech.com

SUMMARY

Introduction. The design of long-acting drugs, including the development of transdermal therapeutic systems (TTS), is relevant in modern pharmacy. Milky iris (*Iris lactea* Pall.) has a diverse chemical composition that determines a wide range of its pharmacological effects. The flavonoid glycoside embinin contained in the plant possesses immunomodulatory and antiviral effects.

Objective: to create TTS having immunostimulating activity on the basis of extraction from milky iris herb.

Material and methods. The object of the investigation was milky iris herb gathered in Transbaikalia. The quality of TTS was assessed according to the standard procedures described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition).

Results. The optimal component composition of a transdermal patch matrix was established; its operating process was ascertained; the main indicators of quality of the transdermal patch based on extraction from milky iris herb were determined.

Conclusion. The composition and technology of transdermal patch based on extraction from milky iris has been developed for the first time; its standardization carried out.

Key words: milky iris, *Iris lactea* Pall., transdermal therapeutic system, embinin.

For citation: Kaukhova I.E., Aroyan M.V.; Goncharova S.B. Development of technology and composition of a transdermal therapeutic system with extraction from milky iris (*Iris lactea*) herb. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019, 68 (1): 27–32. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-01-04>

Введение

В развитии фармацевтической технологии в настоящее время одним из актуальных направлений является разработка пролонгированных лекарственных средств, в том числе трансдермальных терапевтических систем (ТТС) для введения лекарственных препаратов в системный кровоток [1]. В отличие от медикаментов, назначаемых перорально, у препаратов, которые проникают в организм через кожу в кровь, снижена потеря действующего вещества, возникающая в связи с метаболизмом, и отсутствуют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Этот метод может являться альтернативным средством у пациентов с повышенным рвотным рефлексом, так как практически не зависит от приема пищи [2]. Создание и внедрение в медицинскую практику многочисленных ТТС обусловлено особенностями их взаимодействия с различными фармацевтическими субстанциями. Большую часть составляют ТТС, содержащие синтетические действующие вещества. Доля фитопленок среди изученных препаратов пока незначительна и составляет $\leq 2\%$ [3].

В настоящее время в мире прослеживается устойчивая тенденция к расширению рынка иммуномодулирующих препаратов, в том числе лекарственных средств на основе растительного сырья. Касатик молочного-белый (*Iris lactea* Pall.) имеет разнообразный фитохимический состав, который и определяет широкий спектр его фармакологических эффектов, а также его способность регулировать метаболические и энергетические процессы. Экстракт из надземной части касатика молочного-белого содержит комплекс полифенольных соединений, в том числе флавоны

группы эмбинина. Установлено, что флавоновый гликозид эмбинин проявляет иммуномодулирующее и противовирусное действие, обладает кардиотонической и цитотоксичной активностью [4].

Целью исследования является разработка технологии ТТС на основе извлечения из касатика молочного-белого травы.

Материал и методы

Объектом исследования является сырье касатика молочного-белого – трава, заготовленная в июле 2015 г. в Забайкалье, с. Орловское. Сырье представляет собой части листьев, стеблей, цветков. Показатели качества касатика молочного-белого травы устанавливали в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV изд.) к растительному сырью [5, 6].

Извлечение из касатика молочного-белого травы получали по разработанной технологии [7]. ТТС с извлечением получали по технологии [8] и подвергали ряду испытаний. Эластичность определяли путем сгибания на 180° контрольного и исследуемого образцов. Контрольный образец представлял собой пленку из поливинилового спирта размером $50 \times 10 \times 0,5$ мм. Время удерживания устанавливали путем сравнения времени, за которое трансдермальный пластырь (ТП) будет держаться на стенке стеклянного стакана в среде (вода очищенная $t=37^\circ\text{C}$), со временем контрольного образца. Контрольный образец для сравнения времени удерживания представлял пленку из метилцеллюлозы размером $50 \times 10 \times 0,5$ мм. Тест на растворение, определение однородности дозирования, опре-

деление pH, определение влажности, определение содержания спирта и диметилсульфоксида (ДМСО) проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. [5].

Качественный химический анализ ТП на содержание флавоноидов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системе «15% кислота уксусная». В 2016 г. в СПХФУ из касатика молочно-белого травы методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) был получен химически чистый флавоновый гликозид эмбинин, использованный в настоящих исследованиях в качестве рабочего стандартного образца (PCO) [9]. Количественное определение суммы флавоноидов проводили методом спектрофотометрии в пересчете на эмбинин.

Результаты и обсуждение

В качестве основы для ТП были изучены следующие полимеры: натрия карбоксиметилцеллюлоза, желатин пищевой, поливинилпирролидон (ПВП) (Коллидон BASF-90, Пласдон К-29/32), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ). Для улучшения пластичности использовали пластификатор 1,2-пропиленгликоль, который также обладает пенетрирующим действием. Для увеличения срока годности и предотвращения развития микроорганизмов использовали нипагин и непазол. Данные консерванты проявляют антимикробную активность в пределах pH 4–7.

Было изучено 54 композиции. Критериями оценки композиций на первом этапе являлись результаты оценки их органолептических свойств: однородность,

отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность, отсутствие пузырьков, наличие адгезивных свойств. На основании анализа результатов эксперимента установлено, что матрицы пластырей №36, 38, 40, 41, 45, 46, 47, 48 имеют наиболее положительные органолептические показатели (табл. 1). У отобранных матриц были определены функциональные свойства относительно стандартов (табл. 2).

Таблица 1

Составы исследуемых матриц пластыря

Table 1

Compositions of test patch matrices

№ основы	Содержание компонентов, %					
	ПВП (коллидон К90)	желатин	ГПМЦ	ГПЦ	1,2-пропиленгликоль	смесь ДМСО: 40% этиловый спирт (2:10)
36	1	10	-	-	5	До 100,0
38	1	10	-	-	5	До 100,0
40	3	-	4	-	2	До 100,0
41	3	-	5	-	3	До 100,0
45	-	-	5	3	5	До 100,0
46	-	-	4	3	5	До 100,0
47	-	9	-	4	5	До 100,0
48	-	9	-	5	5	До 100,0

Таблица 2

Функциональные свойства матриц пластырей

Table 2

Functional properties of patch matrices

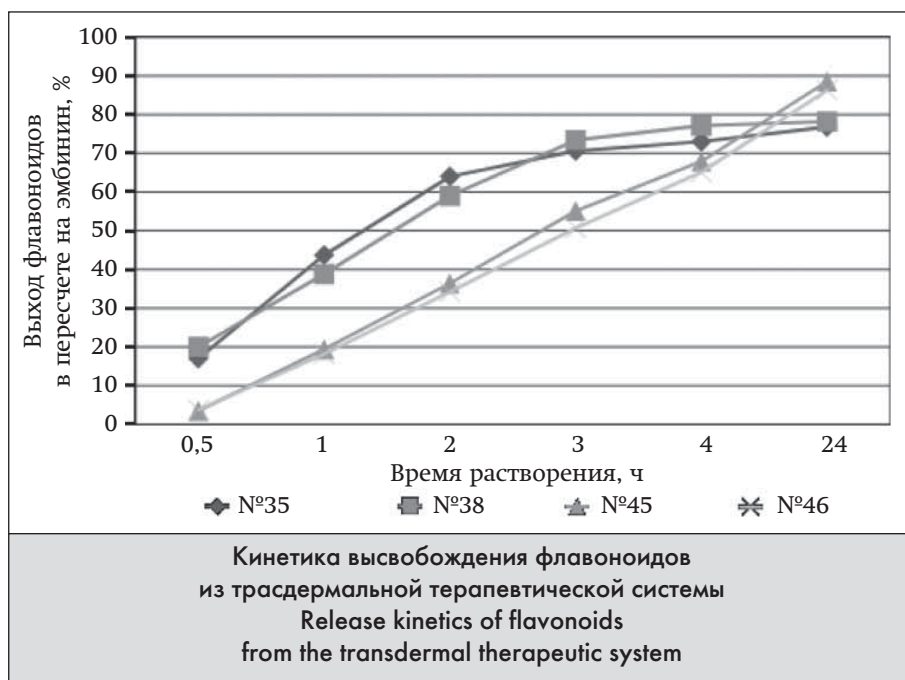
№ основы	Время удерживания, мин	Толщина, мм	pH водного раствора	Эластичность %, по ПВС
К-1*	70,0	-	-	-
К-2**	-	-	-	100
36	90,0±0,5	3,0±0,1	6,5±0,1	96±5
38	83,0±0,5	3,0±0,1	6,6±0,1	95±5
40	40,0±0,5	4,0±0,1	6,3±0,1	87±5
41	45,0±0,5	4,0±0,1	6,1±0,1	88±5
45	120,0±0,5	4,0±0,1	6,4±0,1	97±5
46	110,0±0,5	4,0±0,1	6,4±0,1	96±5
47	55,0±0,5	3,0±0,1	6,7±0,1	84±5
48	50,0±0,5	3,0±0,1	6,8±0,1	85±5

Примечание. Пленка на основе: * – МЦ, ** – ПВС (здесь и в табл. 3).

Функциональные свойства матриц пластырей с извлечением травы касатика молочного-белого

Functional properties of patch matrices with the extraction of milky iris (*Iris lactea*) herbs

№ основы	Время удерживания, мин	Толщина, мм	pH водного раствора	Эластичность %, по ПВС
К-1*	70,0±0,4	-	-	-
К-2**	-	-	-	100
36	96,0±0,5	3,0±0,1	6,6±0,1	96±5
38	81,0±0,5	3,0±0,1	6,7±0,1	95±5
45	119,0±0,5	4,0±0,1	6,5±0,1	97±5
46	112,0±0,5	4,0±0,1	6,5±0,1	96±5



На основании результатов исследований были выбраны 4 состава, обладающие хорошими показателями эластичности и времени адгезии: №36, 38, 45, 46. В выбранные матрицы в качестве терапевтически активного компонента вводили стандартизованное извлечение травы касатика молочного-белого в количестве 80% от объема поливочного раствора. У полученных вариантов пластырей определяли функциональные свойства (табл. 3). Также пластыри выбранных 4 составов подвергали тесту на растворимость (см. рисунок).

Максимальное высвобождение флавоноидов в пересчете на эмбинин из ТП наблюдали при ис-

пытании пластыря №45. При этом показано, что за 24 ч в среду растворения (вода очищенная) переходит 88,5% флавоноидов.

На основании полученных данных выбран состав пластыря с извлечением касатика молочного-белого на основе матрицы №45. Нарботано 5 партий ТП с извлечением касатика молочного-белого травы. Полученные ТП были проанализированы по следующим показателям: органолептические свойства (прозрачность и цветность, размеры, запах), однородность дозирования, pH водного раствора, адгезивные свойства, эластичность, а также подлинность и количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на эмбинин. Полученные результаты были положены в основу проекта показателей качества готовой лекарственной формы с извлечением касатика молочного-белого травы (табл. 4).

Заключение

Впервые разработан состав и технология ТП на основе извлечения из касатика молочного-белого травы. Проведена его стандартизация, определены такие показатели качества, как органо-

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Таблица 4

**Показатели качества трансдермального пластыря
на основе извлечения из касатика молочного-белого травы**

Table 4

**Indicators of quality of transdermal patches
based on the extraction of milky iris (*Iris lactea*) herb**

Тест	Метод	Норма	Экспериментальные значения
Органолептические свойства	ГФ РФ XIV изд. ОФС 1.4.1.0016.15 «Пластыри трансдермальные»	Однородные, прозрачные пластины, без микро-трещин и разрывов, цвет светло-коричневый	Однородные прозрачные пластины светло-коричневого цвета размером 50×100×0,4 мм
Подлинность	Тонкослойная хроматография (система 15% уксусная кислота, РСО эмбинина, детектор – УФ-свет с λ 360 нм)	Обнаруживается пятно коричневого цвета (Rf 0,85) – эмбинин	Обнаруживается пятно коричневого цвета (Rf 0,85) – эмбинин
Эластичность	Сгибание на 180° стандартного и исследуемого образцов. СО – пленка 50×10×0,5 мм из поливинилового спирта	Высокоэластичные	Высокоэластичные, 97±5%
Время удерживания, мин	Определение времени, за которое ТП будет держаться на стенке стеклянного стакана в воде очищенной, t=37°C. СО – пленка 50×10×0,5 мм из метилцеллюлозы	Не нормируется	119,0±0,5
Влажность, %	ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании»	Не нормируется	47,56±2,26
Однородность дозирования	ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования»		≤5%
pH водного раствора	ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.2.1.0004.15 потенциометрически		6,5±0,1
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на эмбинин, %	ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»	Отклонение содержания действующего вещества в ТП от заявленного не должно превышать ±15%	0,011±0,002
Спирт этиловый; ДМСО	ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.2.1.0016.15; ОФС.1.1.0008.15	Не нормируется	Спирт этиловый – ≤5%; ДМСО – ≤24%

Литература

- Кузнецов А.Г., Осолков Д.В. Трансдермальные терапевтические системы: их применение и перспективы развития. Сб. мат-лов VIII Всеросс. науч. конф. студентов и аспирантов с межд. участием «Молодая фармация – потенциал будущего», апрель 23–24 2018; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. 2018: 966.
- Чекман И.С., Коляденко Е.В., Звягинцева Т.В., Сырова А.О. Drug delivery: дерматологический аспект. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2010; 3 (38): 20–27.
- Регистр лекарственных средств России. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.rlsnet> (Дата обращения 10 июля 2018)
- Yu Meng, Minjian Qin, Bingxin Qi, Guoyong Xie. Four new C-glycosyl flavones from the leaves of *Iris lactea* Pall. var.

chinensis (Fisch.) Koidz. *Phytochemistry Letters*, 2017; 22: 33-38.

5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

6. Арьян М.В., Каухова И.Е., Гончарова С.Б., Новикова Е.К. Determination of merchandising parameters of *Iris lactea* crude sample. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017; 50.

7. Арьян М.В., Гончарова С.Б. Влияние технологических факторов на эффективность экстрагирования флавоноидов из касатика молочного-белого травы. Сб. мат-лов VIII Всеросс. науч. конф. студентов и аспирантов с межд. участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2018 апрель 23–24. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. 2018; 966.

8. Пивоварова Н.С. Разработка состава и технологии адоптагенных дентальных пленок на основе биомассы полисциаса. СПб: СПХФУ, 2016; 142.

9. Whaley A. K., Ebrahim W., El-Neketi M. et al. New acetylated flavone C-glycosides from *Iris lactea*. Tetrahedron Letters, 2017; 58 (22): 2171–2173.

Поступила 28 июня 2018 г.

References

1. Kuznetsov A.G., Splinters D.V. Transdermal therapeutic systems: their application and development prospects. Collection of materials VIII all-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation «Young pharmacy – the potential of the future». 2018 April 23–24; St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Russia. St. Petersburg: SPbCFA, 2018; 966. (in Russian)

2. Chekman I.S., Kolyadenko E.V., Zvyagintseva T.V., Syrov A.O. Drug delivery: dermatological aspect. Ukrainiyskiy zhurnal dermatologii, venerologii, cosmetologii, 2010; 3 (38): 20–27. (in Ukrainian)

3. Register of medicines of Russia. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.rlsnet> Circulation date – 2018, april 10. (in Russian)

4. Yu Meng, Minjian Qin, Bingxin Qi, GuoyongXie. Four new C-glycosyl flavones from the leaves of *Iris lactea* Pall. var. *chinensis* (Fisch.) Koidz. Phytochemistry Letters. 2017; 22: 33–38.

5. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV-ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russian)

6. Aroyan M.V., Kakhova I. E., Goncharova S.B., Novikova E.K. Determination of merchandising parameters of *Iris lactea* crude sample. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy, 2017; 50. (in Russian)

7. Aroyan M.V., Goncharova S.B. The influence of technological factors on the efficiency of extraction of flavonoids from the iris of milk-white grass. Collection of materials VIII all-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation «Young pharmacy – the potential of the future». 2018 April 23–24; St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Russia. St. Petersburg: SPbCFA, 2018; 966. (in Russian)

8. Pivovarova N.S. Development of composition and technology adaptogenic dental films based on biomass policies. St. Petersburg : SPbCFA, 2016; 142. (in Russian)

9. Whaley A.K., Ebrahim W., El-Neketi M. et al. New acetylated flavone C-glycosides from *Iris lactea*. Tetrahedron Letters, 2017; 58 (22): 2171–2173.

XXIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ» 20–22 марта 2019 г., Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины.
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Общество медицинской биофизики.
- Российское научное медицинское общество терапевтов.
- Российское научное общество по патофизиологии.
- Российское общество медицинских генетиков.
- Российское общество гельминтологов.
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо».

Обращение Председателя Оргкомитета

Уважаемые коллеги!

Оргкомитет XXIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лабораторная служба в современных реалиях» информирует о начале работы по ее организации.

В настоящее время в условиях реорганизации здравоохранения происходят значительные изменения организационных форм, технологических основ, системы подготовки кадров в клинической лабораторной диагностике. Эти изменения в большинстве своем имеют позитивный характер технологической революции, способствуют развитию новых диагностических возможностей молекулярных, генетических исследований, глобальной автоматизации, развитию цифровых технологий, внедрению новых образовательных стандартов, системы непрерывного медицинского образования. Такие фундаментальные изменения не могут не сопровождаться появлением объективных и субъективных сложностей. Так, во многих регионах из-за финансовых проблем происходят сокращение числа доступных населению лабора-

торных анализов, вытеснение высокотехнологичных исследований во внебюджетный сектор, системное сокращение штатного расписания или даже самих кафедр клинической лабораторной диагностики, продолжается распределение лабораторного сообщества по нескольким общественным организациям.

Эти изменения требуют серьезного обсуждения и формирования стратегии развития специальности с учетом традиций, наработанных медицинской специальностью «Клиническая лабораторная диагностика» и сформированной и активно работающей лабораторной службой страны.

В программе конференции традиционно предусмотрены презентации научных и практических достижений по основным направлениям клинической лабораторной диагностики. К работе конференции будут широко привлекаться представители смежных специальностей.

Будут обсуждаться проблемы подготовки и аккредитации специалистов лабораторной медицины, логистики лабораторных потоков для оптимизации финансовых и трудовых затрат, внедрение в лабораторную практику новых технологий, системы регистрации медицинских изделий и изделий *in vitro*-диагностики в рамках международного сотрудничества Еврозес.

Предполагаемое число участников – около 2000 человек. Планируется организация пленарных, симпозиальных заседаний, мастер-классов, «круглых столов», дискуссионных клубов, школ по отдельным актуальным проблемам лабораторной медицины.

В рамках конференции пройдет выставка современного лабораторного оборудования, реактивов, расходных материалов, планируется проведение презентаций фирм, отдельных рабочих совещаний.

Председатель Оргкомитета, профессор В.В Долгов