УДК 615.454.1.012/.014

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ЛАГОДЕН» НА ОСНОВЕ КАРБОПОЛА

С.А. Фазлиев, С.Н. Аминов

*Ташкентский фармацевтический институт, 100015, ул. Айбек,
г. Ташкент, Республика Узбекистан*

E-mail: sunnatullofazliyev@mail.ru тел.: 0(371)256-37-38

THE TECHNOLOGY OF OBTAINING OF HEMOSTATIC GEL OF LAGODEN ON THE BASE OF CARBOPOL

S.A. Fazliyev, S.N. Aminov

Tashkent Pharmaceutical Institute, 100015, Oybekstreet, Tashkent city, Uzbekistan

E-mail: sunnatullofazliyev@mail.ru tel.: 0(371)256-37-38

В результате исследований проводился ряд экспериментов для разработки технологии получения кровоостанавливающего геля «Лагоден». Исследовали разные основы для получения геля. По данным результатов в качестве гелеобразователя выбрали карбопол. Изучая изменение реологических и технологических свойств основы геля, проводили серию опытов для определения концентрации гелеобразователя и нейтрализующего агента. Нами был разработан оптимальный состав препарата и способ получения его в технологическом процессе. В качестве исходных веществ использовали лагоден, карбопол, раствор гидроксида натрия, глицерин, консерванты и воду очищенную. Лагоден – это тригидрат натриевый соли 3,16,18-тригидрокси-9,13-эпоксилабдан-15-карбоновой кислоты. Лагоден получается путем переработки субстанции инебрина из растения зайцегуба опьяняющего. Зайцегуб издавна используется в народной медицине. **Целью работы** явилась разработка технологии получения мягкой

We are conducting a series of experiments for the development of technology of Lagoden hemostatic gel obtaining. We studied different bases for the gel obtaining. According to the results, carbopol was selected as a gelling agent. By studying the change in the rheological properties of the gel and technological basis, a series of experiments were done to determine the concentration of a gelling agent and a neutralizing agent. We worked on an optimal composition of the drug and a method for producing it in the technological process. Initially some substances like carbopol, sodium hydroxide, glycerin, purified water, and preservatives were used. Lagoden is a sodium salt trihydrate 3,16,18-trihydroxy-9,13-epoxilabdan-15-carboxylic acid. Lagoden is obtained by processing of Inebrin substance, which is obtained from a Lagochilus inebrians plant. Lagochilus inebrians has been used

лекарственной формы лагодена. **Материалы и методы.** Для исследования использовались химические реакции, методы получения мягких лекарственных форм. **Результаты и их обсуждение.** Проведен ряд экспериментов для определения воздействия гелеобразовательных веществ на гель «Лагоден». Изучая свойства геля на основе карбопола-934, была определена его альтернативная концентрация для образования оптимального геля. В результате опытов было определено, что гель на основе карбопола сохраняет свое агрегатное состояние в интервале $5,5 < \text{pH} < 8,2$. Экспериментально установлено, что для нейтрализации 1,000 г сухого карбопола расходуется или 0,42 г сухого гидроксида натрия, или 0,80 г сухого триэтиламина, или 0,68 г сухого этаноламина. **Заключение.** Впервые был разработан способ получения кровоостанавливающего геля «Лагоден» на гидрофильной основе. На основании анализа полученных данных установлен технологический способ получения мягкой лекарственной формы «Лагоден».

Ключевые слова: лагоден, гемостатические средства, карбопол-934, макрогель, электростатическое отталкивание, гидрофильное основание

Введение. В настоящее время в медицинской практике препараты гемостатического действия имеют огромное значение. В основном гемостатические средства производятся в виде субстанций или инъекции. Среди таких средств субстанция «Лагоден» занимает особое место и применяется в течение многих лет. Лагоден получается путем переработки субстанции инебрина из растения зайцегуба опьяняющего. Зайцегуб издавна используется в народной медицине. Авиценна впервые использовал

in folk medicine for a long time. **The aim of the work was** to develop technology of obtaining of the soft drug form of Lagoden. **Methods.** Chemical reactions, methods of soft drug forms obtaining were used in the study. **Results.** Influence of different gel components on Lagoden gel were tested through various experiments. After studying of gel characteristics which on the basis of carbopol-934 its alternative concentration for the formation of optimal gel was defined. The experiments determined that the carbopol gel retained its physical state in the range of $5.5 < \text{pH} < 8.2$. To neutralize 1.000 g of dry carbopol 0.42 g of dry sodium hydroxide or 0.80 g of triethylamine or 0.68 g of ethanolamine are needed. **Conclusions.** For the first time a method of Lagoden gel obtaining was designed which stops haemorrhage. A technological process of taking/obtaining of semisolid drug form of the Lagoden was developed.

Keywords: Lagoden, hemostatic facilities, carbopol-934, makrojel, electrostatic push, hydrophilic base

Introduction. Today medicinal drugs which have hemostatic effect are of great importance. Generally, hemostatic medications are produced in the form of a substance or injection. Lagoden occupies a special place among these medications and is used for many years. Lagoden is obtained by processing of Inebrina substance which is obtained from Lagochilus inebrians Bunge plant. Lagochilus inebrians Bunge has been used in traditional medicine for a long time. For the first time Avicenna used

измельченные листья растения при носовом кровотечении, в лечении гнойных заболеваний и других ран. Ученые Национального университета Узбекистана имени М. Улугбека и института биоорганической химии при АН РУз разработали технологию получения субстанции «Лагоден» из растения зайцегуба опьяняющего (лат. название – *Lagochilus inebrians* Bunge) [2, 3, 4]. Сегодня на основе этой субстанции введены в практику инъекционные и таблеточные формы препарата [2].

Лагоден – это тригидрат натриевой соли 3,16,18-тригидрокси-9,13-эпоксилабдан-15-карбоновой кислоты: $C_{20}H_{33}O_5Na \cdot 3H_2O$. Содержит дитерпеноидный скелет пятичленное эпоксидное кольцо (рис. 1).

the crushed leaves of the plant to treat a nasal bleeding, festering wounds, and other diseases. Scientists of the National University of Uzbekistan named after M. Ulugbek and the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of Uzbekistan developed a technology of obtaining of Lagoden substance from the *Lagochilus inebrians* plant [2, 3, 4]. Today, based on this substance practice several forms of drugs such as injections and pills were put in practice. [2]

Lagoden is a sodium salt trihydrate 3,16,18 trihydroxy-9,13-epoxylabdan-15-carboxylic acid: $C_{20}H_{33}O_5Na \cdot 3H_2O$. It contains skeleton of diterpenoidny and a five-membered epoxy ring [Fig. 1].

Рисунок 1 – Строение лагодена
Figure 1 – Structure of Lagoden

В настоящее время увеличивается требование к мягким формам гемостатических препаратов. Гемостатические гели широко применяются в стоматологии и при ранении, уменьшают время кровотечения. Время действия кровоостанавливающих препаратов при местном применении значительно уменьша-

Nowadays, the demand for the soft form of hemostatic medications is increasing. Now haemostatic gels are widely used in dentistry and in treating injured athletes. Duration of affecting of locally applied hemostatic medications reduced significantly due to the time of

ется за счет времени кровообращения. Местно действующие лекарственные средства считаются более эффективными и удобными при использовании. Поэтому получение гелевой формы субстанции лагодена является одной из важных задач.

Материалы и методы. Прежде всего, на основе физико-химических свойств действующего вещества были выбраны гелеобразующие вещества. Для приготовления основы геля проводился ряд экспериментов. В качестве основы использованы следующие гелеобразователи: ПЭГ-6000, МЦ, коллаген и карбопол-934. При этом из каждого вещества готовили отдельные гелевые основы и проводили наблюдения в течение 5 месяцев.

Мягкость, равномерное распределение действующего вещества, вязкость и структурная устойчивость геля на основе карбопола зависит во многом от pH среды [6, 9, 10]. Изменение эффективной вязкости в зависимости от используемого нейтрализуемого агента объясняется различным механизмом нейтрализации, приводящим к нарушению внутримолекулярных связей. Одинаковые навески карбопола титровали разными количествами гидроксида натрия, триэтиламина, этаноламина и сравнивали мягкость и структурные свойства гелей. В случае нейтрализации гидроксидами натрия объем макрогелей увеличивается в результате электростатического отталкивания между заряженными анионами карбоксильных групп. После нейтрализации всех карбоксильных групп повышение pH ведет к снижению вязкости, что объясняется накоплением протоионов, происходит экранирование фиксированных зарядов [9]. При нейтрализации аминами ассоциация карбоксильных групп частично подавляется за счет образования комплексов с

blood circulation. Likewise, locally acting drugs are considered more effective and convenient to use. Therefore, obtaining a gel form of the Lagoden substance is one of the important tasks.

Materials and methods. Firstly, on the basis of the physico-chemical properties of the active substance were chosen gelling agent. Experiments were conducted to prepare the basis of the gel. As a basis used the following gelling agent: polyethylene glycol 6000 (PEG 6000), methylcellulose (MC), collagen and carbopol-934. At the same time from each individual gel substance prepared bases and made observations in the course of 5 months.

Softness, uniform distribution of the active ingredient, strength and structural stability of the gel in Carbopol depends largely on the pH of the condition [6,9,10]. Changes of the effective viscosity depending on the used neutralized substance are explained by the different mechanism of neutralization, which leads to disruption of the intramolecular bonds. The same samples of carbopol were titrated by different amounts of sodium hydroxide, triethylamine, ethanolamine and compared the softness and structural properties of the gels. In the case of neutralization with sodium hydroxide macrogol volume increases as a result of electrostatic repulsion between charged anions of carboxylic groups. After neutralization of the carboxyl groups the increase of pH leads to lower viscosity, due to the fact that the accumulation counter occurs screening of fixed charges [9]. When neutralizing with amines association of carboxyl groups partially suppressed by

аминогруппой как молекулярного, так и ионного типа [9].

Количество карбопола в геле сильно влияет на реологические свойства системы [7, 10]. По данным литературных источников известно, что гель с концентрацией карбопола в интервале 0,5-1,5% обладает хорошей текучестью и вязкостью [9]. Если концентрация превышает 2% сначала получается неоднородная водная дисперсия, после нейтрализации – плотный гель. Это служит причиной неравномерного распределения действующего вещества в полученном геле. Гель карбопола с концентрацией 0,8% имеет оптимальные реологические свойства.

Результаты и их обсуждение. После приготовления образцов гелей в разных основах (ПЭГ 6000, МЦ, коллаген и карбопол-934) наблюдалось следующее: у геля на основе 3% МЦ в процессе хранения снижалась вязкость. При использовании стабилизаторов для улучшения вязкости геля не наблюдалась стабильность. Для понижения подсушивающего свойства МЦ добавляли около 20% глицерина. Кроме того, МЦ не совместима со многими водорастворимыми соединениями. При изучении реологических свойств 1,5% геля коллагена наблюдалось снижение вязкости. ПЭГ 6000 в массовой доле 40% образовал бесцветную, гомогенную структуру. Гель на основе 1% карбопола-934 обладает хорошими свойствами – гомогенный, прозрачный бесцветный гель. При хранении в течение 8 месяцев не разрушилась структура геля. Гели на основе карбопола обладают рядом преимуществ по сравнению с другими структурообразующими компонентами: при нанесении на кожу они образуют тончайшие гладкие пленки, хорошо распределяемые по слизистой и кожной поверхности, обеспечивая пролонгированный эффект препаратов, равномерно высвобождают действующие вещества.

the formation of complexes with the amino group as the molecular and ionic type [9].

Quantity of carbopol in gel strongly affects the rheological properties of the system [7, 10]. From the literature sources known that carbopol gel with the concentration in the range of 0.5-1.5%, possesses good flow viscosity [9]. If the concentration exceeds 2%, firstly there is non-uniform aqueous dispersion obtained, and after neutralization it is a firm gel. This causes uneven distribution of the active substance in the obtained gel. Carbopol gel at a concentration of 0.8% has the optimal rheological properties.

Results and discussion. After preparation of gel samples in different bases (PEG 6000, MC, collagen and carbopol-934) the following was noticed: Gel on the 3% base MC after some time lost its viscosity. While using stabilizers to improve the viscosity of the gel was not improved stability. To reduce the drying property of the MC about 20% of glycerine were added. In addition, the MC does not combine with the number of water-soluble compounds. The rheological properties of the 1.5% gel of collagen are low, and levels of viscosity are bad. PEG 6000 with a mass fraction of 40% formed a colorless, homogeneous consistency, but when stored it became wet. The gel based on 1% carbopol 934 has good properties – homogeneous, colorless, transparent gel. When storing for 8 months has not destroyed the gel structure. Carbopol gels have a number of advantages compared with other structure-forming components: they form smooth layer when rubbing, well distributed on the skin surface, provide mucously prolonged effect of drugs, and uniformly separate the active ingredients.

В результате опытов нейтрализации было определено, что гель на основе карбопола сохраняет свое агрегатное состояние в интервале $5,5 < \text{pH} < 8,2$. Для нейтрализации 1,0 г карбопола расходуется или 0,42 г сухого гидроксида натрия, или 0,80 г триэтиламина, или 0,68 г этаноламина.

Для улучшения срока хранения и качества геля, для обеспечения его микробиологической чистоты была использована смесь нипагина и нипазола в отношении 1:3. Содержание смеси нипагина и нипазола, согласно ГФ XI, должно быть 0,01% от общей массы препарата. Препарат, содержащий данный консервант, сохраняет микробиологическую чистоту и свое агрегатное состояние в течение 1,5 лет. По микробиологической чистоте препарат соответствует нормативным документам. С учетом результатов экспериментов изучена зависимость свойств от количества веществ, входящих в состав геля (табл.1).

As a result of the neutralization experiments it was determined that carbopol gel retains its physical state in the range of $5.5 < \text{pH} < 8.2$. To neutralize 1,000 g Carbopol consumed 0.42 g dry sodium hydroxide or 0.80 g of triethylamine or 0.68 g of ethanolamine.

In order to improve the shelf life and quality of the gel, to ensure its microbiological purity used the mixture of nipagin against nipazol in proportion of 1:3 was used. The content of the mixture nipagin and nipazol according to State Pharmacopeia XI must be 0,01% of the total weight of the drug. Drug, which containing conserving agent has kept it is aggregate condition for 1,5 year. On microbiological purity of the drug corresponds to regulations. Based on the results of experiments examined the properties depending on the number of incoming substances in the gel composition (Table 1).

Таблица 1 – Состав проб, использованных для получения оптимального геля
Table 1 – The composition of the samples used to obtain the optimum gel

Вещество / Substance	Состав / Composition			
	№1	№ 2	№3	№4
Лагоден, г / Lagoden, g	1,00	1,00	1,00	1,00
Карбопол, г / Carbopol, g	1,00	0,80	1,00	1,00
V(NaOH, 2 моль/л), мл / V (NaOH, 2 mol/l)	4,00	4,20	6,50	7,50
Глицерин, г / Glycerine, g	5,00	5,00	10,00	15,00
Нипагин+нипазол, г / Nipagin + nipazol, g	0,01	0,01	0,01	0,01
Вода, мл / water, ml	до 100 / up to 100	до 100 / up to 100	до 100 / up to 100	до 100 / up to 100

Для исследования использовали 4 вида гелей. При сравнении свойств полученных гелей было выявлено, что гель №2 обладает высокой биодоступностью, делает его высокоэкономичным, позволяет достигнуть желаемого терапевтического эффекта, нежели в случае с прототипами, проявляет хорошие технологические свойства и удобен в применении. Увеличение количества глицерина приводило к отрицательному изменению структурно-механических свойств геля.

The research discovered four different gels. When comparing the properties of the gels obtained from each composition were determined that No 2 gel exhibits the best properties and most conveniently for usage. Increasing the amount of glycerine leads to a negative change of structural and mechanical properties of the gel.

Состав геля:

- действующее вещество – лагоден;
- гелевая основа – карбопол-934;
- нейтрализующий агент – водный раствор гидроксида натрия (2 моль/л);
- глицерин – улучшает всасываемость действующего вещества, смягчает кожу;
- консервант – смесь нипагина и нипазола в отношении 1:3;
- вода очищенная.

Для получения 100,0 г геля «Лагоден» использовали 1,00 г лагодена, 0,80 г карбопола, 0,01 г смеси нипагина и нипазола, смешивали с водой массой 86,00 г и оставляли на 4-8 часов для набухания. Полученную вязкую массу нейтрализовали с 4,2 мл раствора гидроксида натрия (2 моль/л) при интенсивном перемешивании и смешивали с 5,0 мл глицерина.

Выводы. Впервые была разработана технология получения геля «Лагоден». При изучении свойств геля на основе карбопола-934, было определено, что для нейтрализации 1,0 г сухого карбопола расходуется или 0,42 г сухого гидроксида натрия, или 0,80 г триэтиламина, или 0,68 г этаноламина.

Библиографический список

1. Abdurakhmanov O.S. The use of Lagoden in operative invertations for nasopharyngeal angiofibroma // Research of otolaryngology. – 2015. – V. 4 – №3. – С. 35-37.
2. Зайнутдинов У. Н., Исламов Р., Далимов Д. Н. и др. Структурно-активное отношение для гемостатических дитерпеноидов лагохилина // Химия природных соединений. – 2002. – №38. С.161. Doi:10.1023/A:1019640014991.
3. Зайнутдинов У. Н., Далимов Д. Н., Матчанов А.Д. Сравнительное изуче-

Gel composition:

- active ingredient – Lagoden;
- for obtaining the gel base – carbopol-934;
- neutralizing agent – sodium hydroxide aqueous solution with a concentration of 2 mol / l;
- glycerin – has a capacity of softening the skin and improves the absorbability of the active substance;
- conserving agent – a mixture nipagin and nipazol at a ratio of 1:3;
- distilled water.

To obtain 100.0 g of the Lagoden gel 1.00 g of lagoden substance were taken, 0.01 g of nipasol+nipagin mixture and 0.80 g Carbopol was mixed with water weighing 86.00 grams, and left for 4-8 hours for swelling. The obtained/ taken viscous mass was neutralized with sodium hydroxide solution (2 mol / l) under the vigorous stirring natrii hydroxydi 4.20 ml, and mixed with 5,00 ml volume of glycerin.

Conclusions. For the first time technology of Lagoden gel production was introduced. By studying the properties of the Carbopol -934 gel was determined that to neutralize 1.000 g carbopol consumed 0.42 g dry sodium hydroxide or 0.80 g of triethylamine or 0.68 g of ethanolamine.

References:

1. Abdurakhmanov O. B. The Use of Lagoden in Operative Interventions for Nasopharyngeal Angiofibroma. Research in the field of Otolaryngology. 2015. no. 4.3, pp 35-37.
2. Zainutdinov, U.N., Islamov, R., Dalimov, D.N. et al. Structural-active Relationship for Hemostatic Lagochilin Diterpenoids. Chemistry of Natural Compounds 2002. no. 38, p 161. doi:10.1023/A:1019640014991.
3. Zaynuddinov U.N., Dalimov D.N.,

- ние дикорастущей и культурной форм *Lagochilus inebrians* // Химия растительного сырья. 2011. – №2. – 189-19.0
4. Ешибаев А.А., Айменова Ж.Е., Матчанов А.Д., Исламов А.Х.// Результаты сравнительного исследования макро- и микроэлементного состава *Lagochilus inebrians* и *Lagochilus setulosus* // Вестник Казахского Национального университета им. Аль-Фараби. Серия биологическая. – Алматы, 2015. – № 2/1 (64). – С.13-16.
 5. Тенцова А.И., Грецкий Б.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
 6. Сапожкова М.Б., Калмыкова Т.П., Суслина С.Н. Разработка технологии получения противоварикозного геля // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 5. – С. 35-38.
 7. Фазлиев С.А., Бобоев З.Д., Аминов С.Н. Получение геля «Лагоден» и изучение его физико-химических свойств // Медицинское наследие Авиценны и актуальные проблемы медицины: тез. докл. Междунар. науч. конф. Бухара, 2015. С. 115.
 8. Фазлиев С.А., Бобоев З.Д., Аминов С.Н. Разработка технологии получения геля «Лагоден» // Фармацевтическая наука и практика: проблемы, достижения, перспективы развития: тез. докл. Междунар. науч. конф. Харьков, 2016. С. 89-90.
 9. Семкина О.А., Суслина С.Н., Краснюк И.И. Обоснование состава геля эвкалимина на основе сравнительного изучения реологических параметров редкосшитых акриловых полимеров // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2004. № 4. С. 216-222.
 - Matchanov A.D. et al. Comparative study of wild and cultural form of *Lagochilus inebrians*. Chemistry of raw materials of the plants. 2011. no. 2.
 4. Eshibaev A. A. et al. The results of a comparative study of macro- and micro-element composition of *Lagochilus inebrians* and *Lagochilus setulosus*. The KazNU Journal, Biological series. 2015. V. 64, no. 2/1, p 12-19.
 5. Tensova A.I., Gretskey B.M. Modern aspects of the research and production of liniments.
 6. Sapozhkova M.B., Kalmykova T.P., Suslina S.N. Development of the technology of obtaining antivaricose gel. Chemical-pharmaceutical journal. 2012. V. 46, no. 5, pp. 35-38.
 7. Fazliyev S.A., Sharipov A.T., Aminov S.N. Obtaining of gel “Lagoden” and research its physical and chemical properties. Avicenna reading on the theme of: “Scientific heritage of Avicenna and actual problems of modern medicine”, International scientific conference: thesis of reports. Bukhara, 2015, p. 115.
 8. Fazliyev S.A., Boboyev Z.D., Aminov S.N. Development of technology of obtaining the gel “Lagoden”. Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects: theses of reports International internet Conference. Harkov, 2016. pp. 89-90.
 9. Syomkina O.A., Suslina S.N., Krasnyuk I.I. Basing the composition of the gel “Eucalimine” based on the studies of comparing rheological parametrs of sparse cross-linked acrylic polymers. Journal of RUDN. Medical series. Specialty of pharmacy. 2004, no. 4, pp. 216-222.

10. Pelot D.D., Klep N., Yarin A.L. Spreading of Carbopol gels // Rheol Acta. 2016. V.55. Is.4, pp. 279-291. doi: 10.1007/s00397-016-0920-0.

* * *

Суннатullo Алойиддинович Фазлиев – студент 3-го курса Ташкентского фармацевтического института. Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: sunnatullofazliyev@mail.ru

Сабирджан Нигматович Аминов – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической, аналитической, физической и коллоидной химии Ташкентского фармацевтического института. Область научных интересов: физическая и коллоидная химия.

Поступила в редакцию 07.09.2016

Принята к печати 13.12.2016

10. Pelot D.D., Klep N., Yanin A.L. Spreading of Carbopol gels. Reologica acta. 2016. V. 55, no. 4, pp. 279-291.

* * *

Sunnatullo Aloyiddinovich Fazliyev – 3rd year student of the Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan. Area of expertise: Chemistry of natural compounds. E-mail: sunnatullofazliyev@mail.ru

Sobir Nigmatovich Aminov – Doctor of chemistry, professor of the Department of inorganic, analytical, physical and colloid chemistry Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan. Area of expertise: Physical and colloid chemistry.

Received 07.09.2016

Accepted for publication 13.12.2016