

УДК 615.454.12

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO ПО ВЫБОРУ  
ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ  
СОЗДАНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ CO<sub>2</sub>-ЭКСТРАКТА  
ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО СЕМЯН***Ю.А. Морозов, М.С. Макиева*ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова»  
E-mail: moroz52@yandex.ru

Лимонник китайский – ценный вид лекарственного растительного сырья (плоды, семена, гребни, листья, кора стеблей и корневищ с корнями), применяемый для производства лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, в пищевой и косметической промышленности. Однако, на сегодняшний день лекарственные препараты лимонника китайского на отечественном фармацевтическом рынке представлены только в виде настойки для внутреннего применения. В народной медицине, а также в литературных источниках встречаются данные о положительном применении лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья лимонника китайского в виде наружных лекарственных форм. Целью настоящей работы явилась разработка мягкой наружной лекарственной формы – мази на основе CO<sub>2</sub>-экстракта лимонника китайского семян, для чего были проведены биофармацевтические исследования *in vitro* по выбору оптимальной мазевой композиции методом диализа через полупроницаемую мембрану. Степень высвобождения рассчитывалась в отношении базовых биологически активных веществ лимонника китайского – лигнанов (схизандрин и  $\gamma$ -схизандрин), определяющих его основную фармакологическую ценность. По результатам проведенных исследований можно заключить, что наилучшими мазевыми основами являются гидрофильная «классическая» полиэтиленоксидная и олеогель на основе вазелинового масла и аэросила.

**Ключевые слова:** лимонник китайский, схизандрин,  $\gamma$ -схизандрин, мази, мазевые основы, биофармация.

**BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES IN VITRO ON THE CHOICE OF OPTIMAL  
COMPOSITION OF PHARMACEUTICAL AID FOR OINTMENT PRODUCTION  
BASED ON CO<sub>2</sub> EXTRACT OF SCHISANDRA CHINENSIS SEEDS***Y.A. Morozov, M.S. Makieva*North Ossetian State University after K.L. Khetagurov  
E-mail: moroz52@yandex.ru

*Schisandra chinensis* is valuable species of herbal medicines raw materials (fruits, seeds, caruncles, leaves, stem cortex, and roots with root systems) which are used for medicines and biologically active supplements production in food and cosmetic industry. However nowadays medicines from *Schisandra chinensis* are only represented by tincture for internal use on domestic pharmaceutical market. There are data about positive implementation of medicines based on raw materials of *Schisandra chinensis* as external medicine forms in folk medicine and in literature. The purpose of this work is the development of soft external medicine form – ointment based on CO<sub>2</sub> extract of *Schisandra chinensis* seeds. Biopharmaceutical researches *in vitro* on the choice of optimal ointment composition by the method of dialysis through semi-

permeable membrane were conducted for this purpose. Release rate was calculated in relation to base biologically active substances of *Schisandra chinensis* – lignans (schizandrin and  $\gamma$ -schizandrin) which determine its basic pharmacological value. Based on the results of the research conducted it is possible to conclude that the best ointment bases are hydrophilous “classic” poly ethylene oxide and oleogel based on paraffinic oil and aerosil.

**Keywords:** *Schisandra chinensis*, schizandrin,  $\gamma$ -schizandrin, ointment, ointment bases, biopharmaceutics.

Ухудшение экологической обстановки и разнообразные факторы оказывают негативное влияние на состояние здоровья людей и являются причиной бурного роста так называемых «болезней цивилизации», в связи с чем в наше время возрос интерес к фитотерапии и соответственно к фитопрепаратам как наиболее безопасным лекарственным средствам [1].

В работе [2] Н.Б. Дремовой и Т.Г. Афанасьевой приводятся результаты литературного обзора, посвященного изучению дефиниций в области терминов «фитотерапия», «фитопрепараты», «фитопродукция», «фитотерапевтическое средство» и др. Так, согласно определению, которое приводят Э.Ф. Степанова и И.Н. Андреева, фитопрепарат – это готовый продукт, который используется с лечебной или профилактической целью в удобном для применения состоянии, полученный из лекарственного растительного сырья и разрешенный к применению.

К преимуществам фитотерапии относятся сбалансированность, комплексность воздействия на организм, минимум вредных побочных эффектов. Содержащиеся в растениях биологически активные и сопутствующие вещества более естественно включаются в биохимические и физиологические процессы в организме человека, чем очищенные химические соединения [3].

Лимонник китайский – источник ценнейшего вида лекарственного растительного сырья, на основе которого возможно создание новых эффективных стимулирующих и адаптогенных лекарственных препаратов, что обуславливает в настоящее время тенденцию к расширению сферы медико-фармакологического его использования [4].

В литературных источниках, преимущественно иностранных авторов, большое внимание уделяется поиску новых фармакологических эффектов, связанных с применением разнообразного лекарственного растительного сырья лимонника китайского (плоды, семена, гребни, кора стеблей и корневищ с корнями) в разнообразных лекарственных формах (масляные экстракты, настои, настойки), а также индивидуальных биологически активных соединений (схизандрин,  $\gamma$ -схизандрин, гомизин А и другие), выделенных из этого сырья.

Наше внимание привлекают сведения, приводимые как в «классических» монографиях, посвященных результатам экспериментального изучения и клинического применения этого лекарственного растения [5], так и в рецептах народной медицины [6] и современных учебниках по фармацевтической и медицинской косметологии [7], касающиеся положительных эффектов при лечении различных кожных заболеваний, вялогранулирующих ран и трофических язв препаратами на основе лимонника китайского [8].

В связи с этим основной целью настоящей работы явилась разработка состава мягкой лекарственной формы – мази на основе  $\text{CO}_2$ -экстракта семян лимонника китайского.

Выбор объекта исследования обусловлен прежде всего тем, что лечебные эффекты многих лекарственных растений в ряде случаев сильно отличаются от воздействия индивидуальных биологически активных веществ, выделенных из них. Суммарные

растительные препараты, как правило, содержат природные комплексы биологически активных соединений, среди которых: вещества, действующие на причину заболевания; вещества, действующие на симптоматику заболевания; вещества, действующие на организм больного, повышающие его сопротивляемость; вещества общезащитного плана; биологически «неактивные» вещества (не обладают специфической активностью, но существенно влияют на биодоступность, стабильность и др.) [3].

Для проведения биофармацевтических исследований по выбору оптимальной композиции вспомогательных веществ нами по общепринятой технологии были получены модельные образцы мазевых основ, содержащие в качестве действующего вещества СО<sub>2</sub>-экстракт лимонника китайского семян (ООО ПК «Лимонник», г. Владивосток). Составы исследуемых модельных мазевых основ приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Состав модельных мазевых основ

Компонент	Номер мазевой основы / количество, г					
	1	2	3	4	5	6
ПЭО* -400	70,0	–	–	–	–	–
ПЭО-1500	30,0	–	–	–	–	–
Карбопол-940	–	1,0	–	–	–	–
Триэтаноламин	–	0,3	–	–	–	–
Масло вазелиновое	–	–	–	–	100,0	–
Аэросил	–	–	–	–	8,0	–
Вазелин	–	–	–	24,0	–	100,0
Ланолин безводный	–	–	–	16,0	–	–
Вода очищенная	–			до 100,0		–

Примечание: \* ПЭО – полиэтиленоксид

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в эксперименте участвовали «классические» гидрофильные, гидрофобные и эмульсионные основы; модельные мазевые композиции готовили с 5% содержанием СО<sub>2</sub>-экстракта лимонника китайского семян.

Следует также отметить, что в настоящей работе рассматриваются лишь модельные мазевые основы, ранее [9] получившие положительные результаты в проведенных предварительных биофармацевтических исследованиях, выполненных путем образования окрашенных комплексов с суданом III и методом диффузии в модельную среду, имитирующую гидрофильно-липофильный баланс кожи.

Используемые материалы: ланолин безводный (ФС 42-2520-99, ООО «Предприятие им. И. Лапина», Россия), вазелин (субстанция ФСП 42-5565-07, ЗАО «Медхим», Россия, г. Самара), масло вазелиновое (субстанция ФСП 42-8726-07, ЗАО «Медхим», Россия, г. Самара), полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400) (ACROS ORGANICS, Бельгия), полиэтиленоксид-1500 (EP/USP, Германия, Химмед, г. Москва), карбопол-940 (карбомер) (ч., ООО «НПО Альфарм», Россия, г. Ростов-на-Дону), аэросил (ч., ООО «НПО Альфарм», Россия, г. Ростов-на-Дону), триэтаноламин (чистый, ООО «Дзержинскхимпродукт», Россия, г. Дзержинск), метанол (сорт для ВЭЖХ, Merck KGaA, Германия), спирт этиловый 95% (ЛСР-009126/10 серия 301013, ЗАО «Брынцалов А», Россия), схизандрин (ChromaDex®, CDX-00019500-010, США), γ-схизандрин (ChromaDex®, CDX-00019505-010, США).

Высвобождение основных лигнанов (схизандрин и γ-схизандрин) из мазевых композиций определяли методом диффузии через полупроницаемую целлофановую мембрану (по Кривчинскому). Отбор проб диализата (5 мл) производили через равные промежутки времени (15, 30, 60, 75, 90 минут от начала эксперимента), восполняя среду

равным количеством спирта этилового 95%. При работе тщательно следили за герметичностью диализных устройств.

Количественное содержание схизандрина и  $\gamma$ -схизандрина определяли с использованием спектрофотометрического метода (ПЭ-5400УФ, ООО «Экохим», Россия, г. Санкт-Петербург), предложенного в работе [10].

Все опыты проводили в 6 повторностях при длине волны 254 нм, результаты проведенных экспериментов статистически обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 0,95.

Лимонник китайский имеет разнообразный фитосостав, но наиболее интересными и значимыми биологически активными веществами являются лигнаны. Поэтому мы строили свои исследования в отношении фактического высвобождения именно по этой модели (схизандрин и  $\gamma$ -схизандрин).

Результаты проведенного диализа через полупроницаемую мембрану приведены на рисунках 1 и 2.

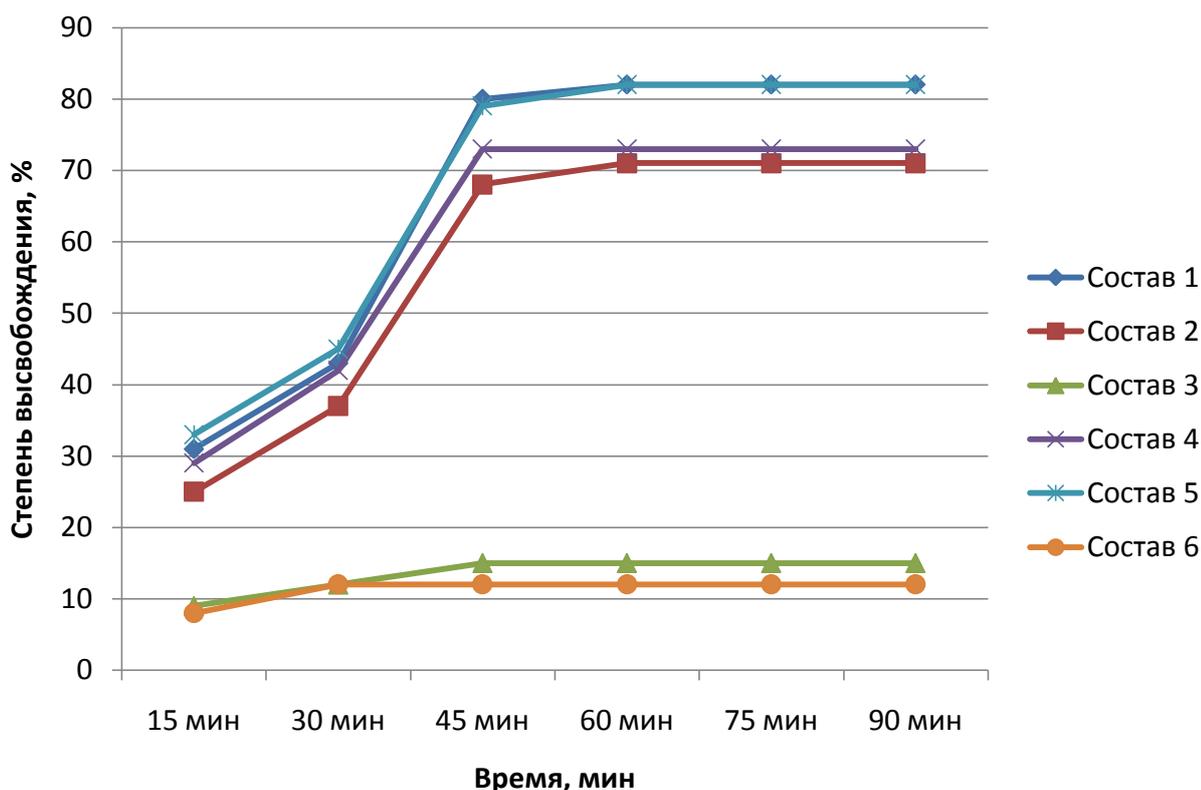


Рисунок 1 – Результаты исследования по определению степени высвобождения схизандрина из модельных мазевых композиций

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наибольшую степень высвобождения в диализную среду к 60 минуте эксперимента обеспечивают основы № 1 и № 5 (степень высвобождения из обоих составов – 82 %; к концу диализа – 90 минуте значительного прироста концентрации схизандрина не зарегистрировано). Наихудшая степень высвобождения схизандрина в эксперименте наблюдается из модельной основы № 6.

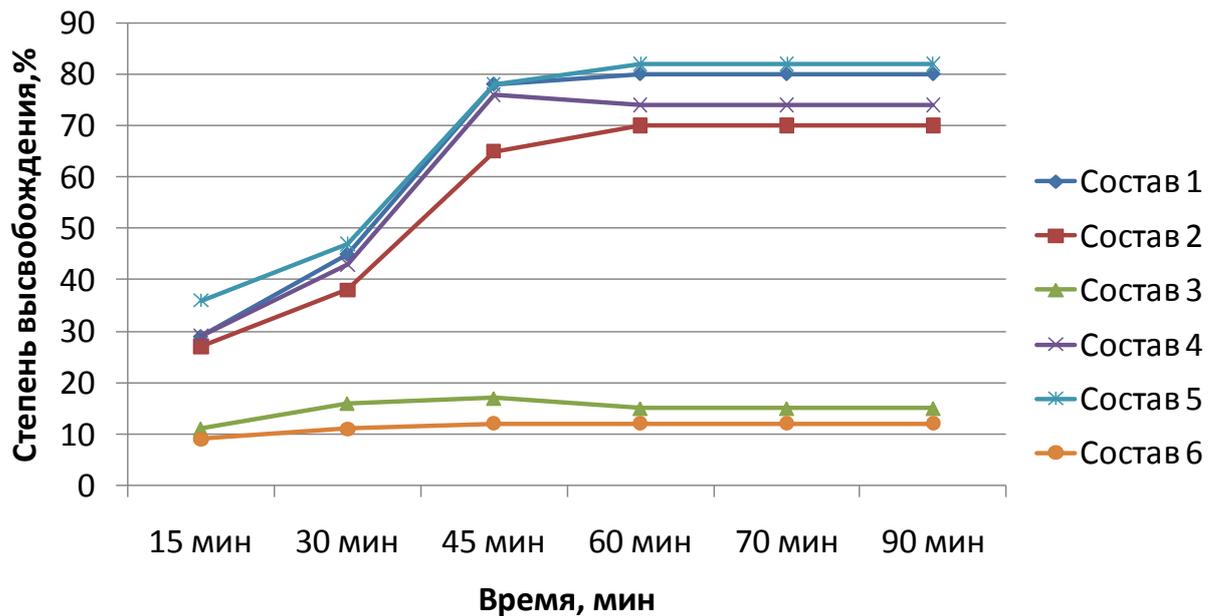


Рисунок 2 – Результаты исследования по определению степени высвобождения  $\gamma$ -схизандрина из модельных мазевых композиций

Кинетические кривые высвобождения  $\gamma$ -схизандрина практически совпадают с таковыми для схизандрина; наивысшая степень высвобождения также зарегистрирована на 60 минуте эксперимента у состава №1 и №5, что составляет 80% и 82% соответственно.

Примечательно и то, что результаты эксперимента по высвобождению лигнанов в тех же условиях и определение количественного содержания их суммы в пересчете на схизандрин по дифенилу (стандартному образцу), представленные нами в работе [11], также свидетельствуют о наилучшей степени высвобождения исследуемой группы биологически активных веществ из составов №1 и №5.

Данный факт обуславливает возможность использования в перспективе в биофармацевтических исследованиях по установлению степени высвобождения лигнанов через полупроницаемую мембрану методики количественного определения их суммы в пересчете на схизандрин с использованием в качестве стандартного образца дифенила, что позволяет в свою очередь снизить затраты на дорогостоящие стандартные образцы основных биологически активных веществ из группы лигнанов (схизандрин и  $\gamma$ -схизандрин).

### Выводы

По результатам проведенных биофармацевтических исследований *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану для дальнейших реологических и микробиологических исследований выбраны 2 оптимальные композиции вспомогательных веществ для создания мази на основе  $\text{CO}_2$ -экстракта лимонника китайского семян.

### Библиографический список

1. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 384с.
2. Дремова Н.Б., Афанасьева Т.Г. Маркетинговые исследования лекарственных средств растительного происхождения. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2003. 74с.
3. Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. СПб.: Проспект Науки, 2010. 104с.

4. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. М.: Издательский дом «Русский врач», 2004. 264с.
5. Лебедев А.А. Лимонник. – Ташкент: «Медицина», 1971. – 114 с.
6. Литвинова Т. Великое лекарство китайских императоров от 1000 болезней. Лимонник: как лечиться и как выращивать. – М.: «Астрель», 2012. – 190с.
7. Дмитрук С.И. Фармацевтическая и медицинская косметология. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 184с.
8. Морозов Ю.А., Макиева М.С. Исследование местнораздражающего действия масляного экстракта семян лимонника китайского на кожу крыс // Наука третьего тысячелетия: сб. статей междунар. науч.-практ. конф. Уфа, 2013. Ч. 2. С. 172-175.
9. Макиева М.С., Морозов Ю.А. Исследование по выбору оптимального состава мазевой композиции с СО<sub>2</sub>-экстрактом семян лимонника китайского // Материалы VIII науч. конф. молодых специалистов и ученых СОГМА с междунар. участием. Владикавказ, 2014. С. 202-205.
10. К исследованию биологически активных лигнанов лимонника китайского / Е.Н. Жукович, С.Ю. Бокарева, Л.А Шарикова. и др. // Хим.-фармац. журнал.- 2007. – Т. 41, №2. – С. 35-37.
11. Макиева М.С., Морозов Ю.А. Биофармацевтическое исследование мазевых композиций, содержащих СО<sub>2</sub>-экстракт семян лимонника китайского // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. – Владикавказ, 2014. С. 146-148.

\*\*\*

*Морозов Юрий Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова». Область научных интересов: технология приготовления лекарств, трансдермальные лекарственные формы. E-mail: moroz52@yandex.ru*

*Макиева Марина Сергеевна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова». Область научных интересов: технология приготовления лекарств, разработка норм и оценка качества лекарственных средств. E-mail: marina@yandex.ru*