

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.03

© Н.А. Криштанова, К.Е. Кушвид, Л.Д. Игнатова, 2024

## Н.А. Криштанова, К.Е. Кушвид, Л.Д. Игнатова ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ДЕЗИНТЕГРИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

В настоящий момент условия проведения теста «Растворение» для лекарственных форм, дезинтегрируемых в ротовой полости, не регламентированы.

*Целью исследования* является изучение параметров среды растворения, влияющих на высвобождение действующих веществ из оромукозных лекарственных форм на примере жевательных резинок лекарственных.

*Материал и методы.* Объектом исследования служили резинки жевательные лекарственные Свежая мята «Никоретте» 4 мг. Воспроизведение теста «Растворение» проводили на опытной модели аппарата, имитирующей процесс жевания. Содержание действующего вещества определяли спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра «СФ-56».

*Результаты.* При оценке высвобождения никотина из жевательных резинок сравнивали влияние состава среды и ее pH, а также поверхностного натяжения и вязкости. При использовании буферного раствора с pH=6.0 наблюдается высвобождение 74,30% никотина. При применении воды очищенной, 0,9% раствора натрия хлорида, фосфатного буферного раствора с pH=7.4, раствора неорганических солей высвобождение никотина из жевательных резинок составляло от 45,30 до 55,90%. Уменьшение поверхностного натяжения среды растворения путем добавления поверхностно-активного вещества (твин-80) приводит к увеличению высвобождения никотина. Увеличение вязкости среды растворения с использованием гуаровой камеди, обладающей поверхностно-активными свойствами, не позволяет достоверно оценить влияние данного фактора на высвобождение действующего вещества.

*Заключение.* В ходе исследования высвобождения никотина из резинок жевательных лекарственных было оценено влияние компонентного состава среды растворения, имитирующей человеческую слюнную жидкость по значениям pH, поверхностного натяжения и вязкости. Нами показано изменение высвобождения никотина из жевательных резинок при использовании сред растворения с разными значениями pH. Подтверждено, что добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ) приводит к увеличению высвобождения никотина за счет уменьшения поверхностного натяжения среды растворения. Полученные результаты могут быть использованы в качестве основы для разработки условий растворения, в полной мере воспроизводящей физиологические условия ротовой полости.

**Ключевые слова:** высвобождение, растворение, ротовая полость, слюна, биорелевантность, никотин, резинки лекарственные.

## N.A. Krishtanova, K.E. Kushvid, L.D. Ignatova INFLUENCE OF DISSOLUTION MEDIUM ON THE ACTIVE SUBSTANCES' RELEASE FROM THE ORODISPERSIBLE DOSAGE FORMS

The current conditions of the dissolution test are not regulated for the dosage forms that can disintegrate in the oral cavity.

*The aim of the study* was to investigate the parameters of dissolution medium that could affect the release of active substances from orodispersible dosage forms.

*Material and methods.* The object of the study was chewing gums "Nicorette" 4 mg "Fresh mint". Reproduction of the dissolution test was carried out by model that could simulate the chewing process. The content of the active substance was determined by spectrophotometric method using spectrophotometer "SF-56".

*Results.* When assessing nicotine release from the chewing gum the influence of medium content and its pH was compared, as well as surface tension and viscosity. Using pH=6.0 buffered solution there is 74.30% of nicotine release. Use of purified water, 0.9 % of saline solution, phosphate buffered saline with pH=7.4, solution of nonorganic salts showed nicotine release from chewing gums from 45.30 to 55.90 %. Decreasing the surface tension of the dissolution medium by adding surface acting agent (Tween 80) leads to an increase in nicotine release. Increasing the dissolution medium's viscosity using a guar gum doesn't allow to assess the effect on the nicotine's release.

*Conclusion.* In the course of the study of nicotine release from chewing gums, the influence of the constituent composition of the dissolution medium that simulated human salivary fluid on the values of pH, surface tension and viscosity was evaluated. We showed the change in nicotine release from chewing gums when dissolution media with different pH values were used. It was confirmed that the addition of surfactants leads to an increase in nicotine release by reducing the surface tension of the dissolution medium. The obtained results can be used as a basis for the development of dissolution media that fully reproduces the physiological conditions of the oral cavity.

**Key words:** release, dissolution, oral cavity, saliva, biorelevance, nicotine, medicinal gums.

Возможность моделирования поведения лекарственных средств в организме человека с помощью *in vitro* тестов существенно упростило процедуру оценки по различным показателям качества. Одним из испытаний, позволяющих оценить высвобождение лекарственного вещества, является тест «Растворе-

ние». Условия испытания зависят от того, в каком отделе желудочно-кишечного тракта происходит высвобождение действующего вещества из лекарственной формы [1].

Ротовая полость зачастую не рассматривается как место растворения лекарственных препаратов вследствие быстрого перо-

рального транзита при проглатывании традиционных лекарственных форм. В то же время наибольшую популярность приобретают лекарственные формы, дезинтегрируемые в ротовой полости посредством механической обработки и влияния компонентов человеческой слюнной жидкости на высвобождение действующего вещества [2].

В Государственной Фармакопее Российской Федерации XV издания не предусмотрены специальные требования к проведению теста «Растворение» для оромукозных лекарственных форм. Фармакопейная статья о проведении теста «Растворение» для жевательных резинок лекарственных не учитывает влияние гидродинамики полости рта и физико-химических свойств слюны на высвобождение действующего вещества в ротовой полости [1].

Цель исследования – изучение влияния основных характеристик среды растворения на высвобождение действующих веществ из лекарственных форм, дезинтегрируемых в ротовой полости на примере жевательных резинок медицинских, содержащих никотин.

#### Материал и методы

Объектом для проведения исследования служили резинки жевательные лекарственные Свежая мята «Никоретте» 4 мг, производитель МакНил АБ Швеция (серия AQ558), держатель регистрационного удостоверения ООО "ДжейТНЛ" (Россия).

Материалы: субстанция натрия хлорида, субстанция калия хлорида, субстанция кальция хлорида, субстанция магния хлорида, субстанция калия карбоната, субстанция динатрия гидрофосфата, субстанция натрия дигидрофосфата, субстанция дикалия гидрофосфата, полисорбат 80, раствор натрия гидроксида 0.1 М, раствор натрия гидроксида 0.2 М, раствор кислоты хлористоводородной 0.1 М.

Взятие навесок осуществляли на весах аналитических Secura 224-1ORU. Измерение вязкости проводили на вискозиметре Brookfield RVDV-II+. Измерение поверхностного натяжения проводили на тензиометре дюНуи. Воспроизведение теста «Растворение» проводили с использованием опытной модели аппарата, имитирующей процесс жевания. В камере аппарата поддерживалась температура  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Для оценки влияния pH и буферной емкости среды растворения на высвобождение действующего вещества из лекарственной формы в ротовой полости были использованы 5 различных сред, имитирующих человеческую слюнную жидкость по данным показателям (табл. 1).

Таблица 1

Составы сред растворения	
Состав среды растворения	Компоненты
Фосфатный буферный раствор с pH=6,0 [3]	Калия дигидрофосфат 0,2 моль/л – 250 мл Натрия гидроксид 0,2 моль/л – 28,5 мл Вода очищенная до 1000мл
Фосфатный буферный раствор с pH=7,4	Калия дигидрофосфат 0,2 моль/л – 250 мл Натрия гидроксид 0,1 моль/л – 393,4 мл
Раствор неорганических солей [4]	Кальция хлорид дигидрат 0,228 г/л Натрия хлорид 1,017 г/л Натрия гидрофосфат гептагидрат 0,202 г/л Магния хлорид гексагидрат 0,061 г/л Калия карбонат гемигидрат 0,603 г/л Натрия дигидрофосфат моногидрат 0,273 г/л
Изотонический раствор натрия хлорида 0,9% [3]	Натрия хлорид 9 г/л
Вода очищенная	-

С целью изучения влияния поверхностного натяжения среды растворения на высвобождение никотина из жевательной резинки были взяты две среды с разным значением поверхностного натяжения [5]. Модификация поверхностного натяжения осуществлялась добавлением поверхностно-активного вещества – твина-80 (0,3%) к фосфатному буферу с pH=7.4 (табл. 2).

Таблица 2

Поверхностное натяжение сред растворения	
Раствор	Поверхностное натяжение, дин/см
Буферный раствор pH=7.4	77
Буферный раствор pH=7.4 + твин-80	20

Для оценки влияния вязкости на высвобождение никотина из жевательной резинки были использованы две среды растворения, в одну из которых был добавлен загуститель – гуаровая камедь (0,5%) [5], демонстрирующий схожий с человеческой слюной профиль вязкости при изменении pH (табл. 3).

Таблица 3

Вязкость сред растворения	
Раствор	Вязкость, МПа·с
Буферный раствор pH=7.4	1,0
Буферный раствор pH=7.4 + камедь	2,4

Оценку количественного содержания никотина проводили спектрофотометрическим методом с использованием удельного показателя поглощения никотина. Спектр снимали в диапазоне длин волн 200-400 нм на спектрофотометре «СФ-56». В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий один объем среды растворения и четыре объема кислоты хлористоводородной.

Статистическую обработку результатов анализа проводили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV (ОФС.1.1.0013.15), рассчитывая граничные значения доверительного интервала при помощи программы Microsoft Office Excel 2010.

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было оценено влияние характеристик среды растворения pH и буферная емкость, вязкость и поверхностное натяжение на высвобождение никотина из жевательных резинок лекарственных «Никоретте».

*Влияние pH и буферной емкости среды растворения.* Результаты количественной оценки действующего вещества при проведении теста «Растворение» показали, что изменение значения pH среды растворения приводит к разной степени высвобождения. Наименьшее высвобождение никотина было обнаружено в растворе неорганических солей. Незначительно отличается процент высвобождения в 0,9% растворе натрия хлорида, воде очищенной и фосфатном буфере pH=7.4. Наибольшее высвобождение наблюдалось в среде фосфатного буфера pH=6.0, которую рекомендует Европейская Фармакопея 11.5 при

проведении теста «Растворение» для резинок лекарственных (табл. 4).

Таблица 4

Среда растворения	Степень высвобождения никотина, %, $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$
Раствор неорганических солей	45,30±2,23
Вода очищенная	52,00±2,13
Буферный раствор pH=7.4	54,10±4,69
Натрия хлорид 0,9 %	55,90±12,30
Буферный раствор pH=6.0	74,30±9,23

Примечание:  $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$  – граничные значения доверительного интервала среднего результата.

Динамика высвобождения никотина из резинок лекарственных изображена на рис. 1.

*Влияние поверхностного натяжения.* На следующем этапе исследования проводили оценку влияния поверхностного натяжения на высвобождение никотина. В табл. 2 приведены значения поверхностного натяжения исследуемых растворов. В результате эксперимента количество высвободившегося вещества составило  $67,20 \pm 3,46\%$ , сравнение проводили с высвобождением в фосфатный буферный раствор с pH=7,4. Графическое изображение динамики высвобождения никотина в буферном растворе с pH=7,4 и в аналогичном растворе, но с добавлением ПАВ представлено на рис. 2.

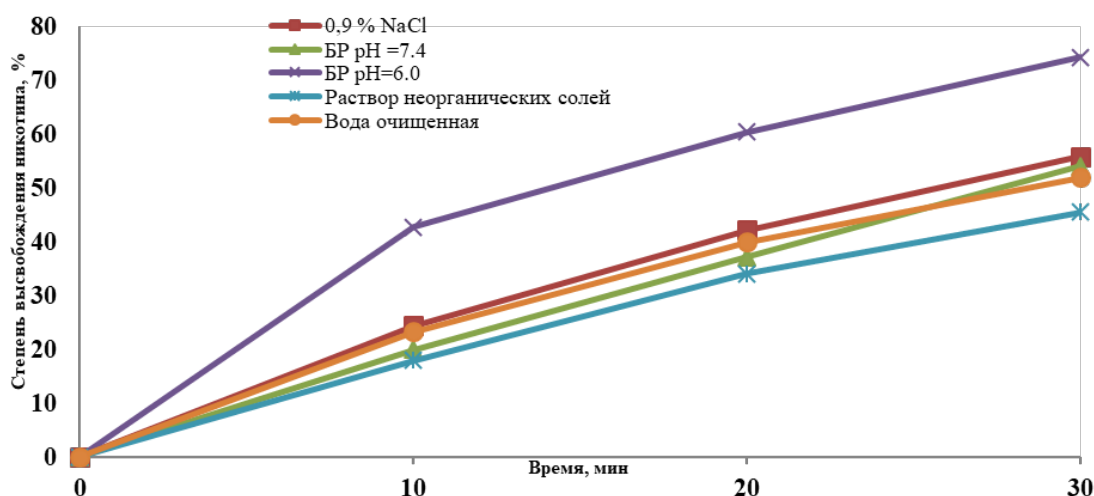


Рис. 1. График высвобождения никотина при разном значении pH (БР – буферный раствор)

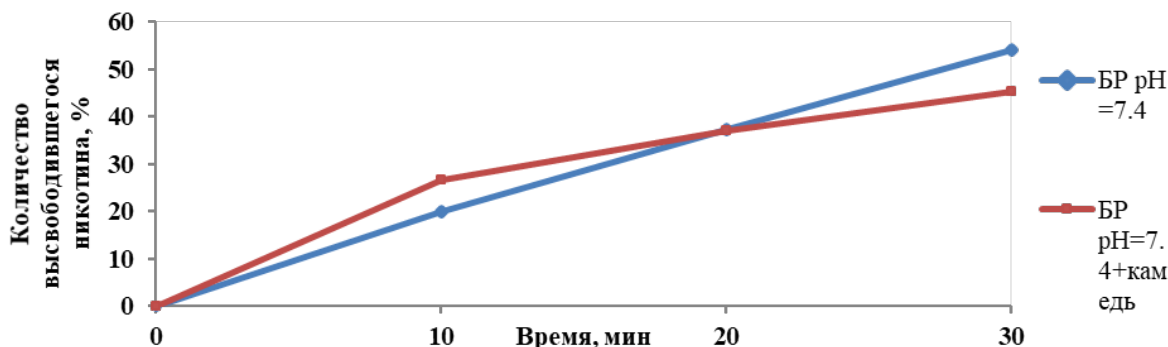


Рис. 2. График высвобождения никотина в средах с разным значением поверхностного натяжения (БР – буферный раствор)

Таким образом, можно сделать заключение, что снижение поверхностного натяжения среды растворения с помощью ПАВ способствует более активному высвобождению действующего вещества из жевательной резинки.

**Влияние вязкости среды.** В результате изучения высвобождения никотина в двух средах, одна из которых представляла собой фосфатный буферный раствор pH=7.4, а другая – такой же раствор с добавлением модификатора вязкости (гуаровой камеди) было установлено, что суммарное влияние среды с камедью на высвобождение никотина из резинок лекарственных является отрицательным,

так как высвобождение вещества в среде без загустителя оказалось выше (табл. 5, рис. 3).

Стоит отметить, что первоначально в среде с камедью скорость высвобождения оказалась выше в сравнении с контролем, однако в дальнейшем наблюдалось уменьшение скорости высвобождения, что объясняется поверхностно-активными свойствами загустителя.

Таблица 5

Высвобождение никотина в средах с известной вязкостью	
Среда растворения	Высвобождение, %
Буферный раствор pH=7.4	54,10±4,69
Буферный раствор pH=7.4 + камедь	45,30±2,84

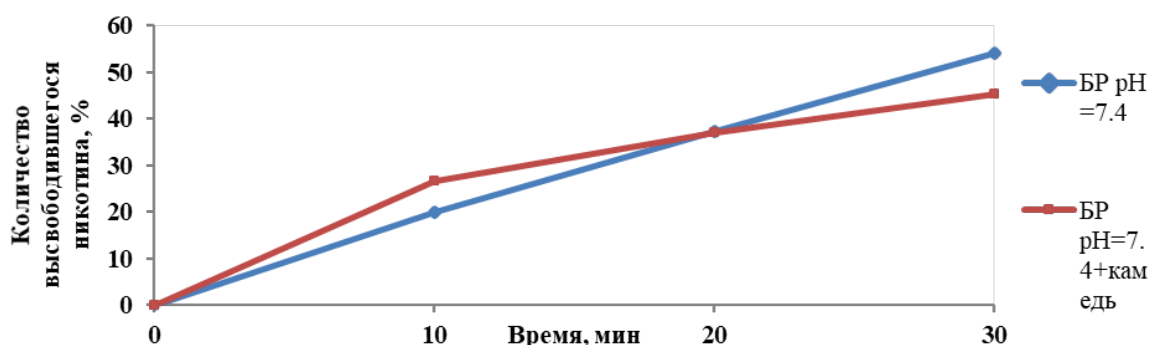


Рис. 3. График высвобождения никотина из жевательных резинок в средах с разным значением вязкости (БР – буферный раствор)

**Заключение.** В результате проведенных исследований можно заключить, что при изменении pH среды растворения для жевательных резинок лекарственных, содержащих никотин, высвобождение последнего происходит в разной степени. Так, при использовании буферного раствора с pH=6.0 наблюдается высвобождение 74,30% никотина. При применении воды очищенной, 0,9% раствора натрия хлорида, фосфатного буферного раствора с pH=7.4, раствора неорганических солей высвобождение никотина из жевательных резинок составляло от 45,30 до 55,90%.

Снижение поверхностного натяжения среды растворения при добавлении ПАВ

(твин-80) способствует более активному высвобождению никотина из жевательной резинки лекарственной.

При повышении вязкости среды растворения путем введения в нее загустителя в виде гуаровой камеди высвобождение никотина из жевательных резинок уменьшилось.

Полученные результаты могут быть использованы при дальнейшей разработке моделей среды растворения, учитывающих гидродинамику полости рта и реологию человеческой слюны, что в будущем повысит качество и скорость разработки новых лекарственных препаратов, применяемых в полости рта.

#### Сведения об авторах статьи:

**Криштанова Надежда Александровна** – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14. E-mail: nadezhda.krishtanova@pharminotech.com.

**Кушвид Карина Евгеньевна** – студент 5 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14. E-mail: karina.kushvid@pharminotech.com.

**Игнатова Лада Дмитриевна** – студент 5 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14. E-mail: lada.ignatova@spcru.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

- ОФС.1.4.2.0018 «Растворение для резинок жевательных лекарственных» // Государственная фармакопея РФ. XV изд. – 2023. [Электронный ресурс] URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatelynykh-lekarstvennykh/> (Accessed: / (Дата обращения: 21.12.2023)).
- Role of topical drugs in treatment of oral mucosal diseases. A literature review / S. Sheikh [et al.] // N Y State Dent J. – 2013. – Vol 6, № 79. – P.e 58-64.
- Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms/ S. Gittings [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2014. – №173. – P.e 32-42.
- Schipper, R.G. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects / R.G. Schipper, E. Silletti, M.H. Vingerhoeds // Arch. Oral Biol. – 2007. – № 52. – P.e 1114–1135.
- Katayama T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing/ Chem Pharm Bull. – 2018. – Vol 10, №66. – P.e 999-1005.

## REFERENCES

1. OFS.1.4.2.0018 «Rastvorenie dlya rezinok zhevatel'nykh lekarstvennykh» (*Dissolution for chewing gum medicinal products*) // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV izd. 2023; 1. [Electronic resource] URL <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatel'nykh-lekarstvennykh/> (Accessed: 21.12.2023). (In Russ.)
2. Sheikh [et al.] S. Role of topical drugs in treatment of oral mucosal diseases. A literature review. N Y State Dent J. 2013; 79(6): 58-64. (in Engl)
3. Gittings S. [et al.] Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. Journal of Controlled Release. 2014; 173: 32-42. (in Engl)
4. Schipper, R.G., Silletti E., Vingerhods M.H. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. Arch. Oral Biol. 2007; 52: 1114–1135. (in Engl)
5. Katayama, T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing. Chem Pharm Bull. 2018; 66(10): 999-1005. (in Engl)

УДК 547.853.1, 57.052.2, 57.053.4

© А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, 2024

А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов  
**СКРИНИНГ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ**  
**АКТИВНОСТИ N1-ГИДРАЗОНОПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ**  
**ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*  
*Минздрава России, г. Уфа*

В последнее время в медицине и фармакологии все чаще находят применение производные пиридина, проявляющие высокую активность при лечении различных заболеваний: болезни Альцгеймера, вирусных инфекций, микотических и микробных поражений, злокачественных опухолей, патологий раневого заживления различной этиологии.

**Цель.** Синтез новых тиетансодержащих гидразонпропилпроизводных пиридиновых оснований и анализ их ранозаживляющей активности.

**Материал и методы.** Новые гидразонпроизводные получали взаимодействием тиетан, оксо- и диоксотиетансодержащего 6-метилпиридин-2,4(1H,3H)-диона с 1-хлорпропан-2-оном с последующей конденсацией с гидразидом изоникотиновой кислоты. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров, тонкослойной хроматографии, элементного анализа и определением температуры плавления. Предварительный прогноз острой токсичности новых соединений проводили *in silico* с использованием веб-сервиса *pkCSM* и *in vivo* по стандартной методике Litchfield J. и Wilcoxon F. в модификации В.Б. Проzorovского.

Предварительный прогноз ранозаживляющей активности новых гидразонпропилпроизводных 6-метилпиридин-2,4(1H,3H)-диона осуществляли с помощью интегрированной онлайн-платформы *Way2Drag*.

Определение ранозаживляющего эффекта наиболее активного гидразонпроизводного осуществляли *in vivo* в условиях модели линейных ран на лабораторных мышах.

**Результаты.** Предварительный скрининг ранозаживляющей активности синтезированных гидразонпроизводных позволил выявить новые активные стимуляторы процессов ранозаживления и выделить некоторые качественные и количественные закономерности «структура-активность», в том числе с помощью ADMET Prediction Service.

**Выводы.** В результате проведенного исследования были получены новые N<sup>1</sup>-гидразонпроизводные тиетансодержащего 6-метилурацила, выявлены новые биологически активные молекулы, проявляющие эффект стимуляции заживления ран.

**Ключевые слова:** 6-метилурацил, тиетан, гидразоны, ранозаживляющая активность.

A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, A.V. Samorodov  
**SCREENING OF WOUND-HEALING ACTIVITY OF N1-HYDRAZONOPROPYL**  
**DERIVATIVES OF TIETHANE-CONTAINING 6-METHYLURACIL**

Recently, pyrimidine derivatives are increasingly being used in medicine and pharmacology, showing high activity in the treatment of various diseases: Alzheimer's disease, viral infections, mycotic and microbial lesions, malignant tumors, wound healing pathologies of various etiologies.

**Aim.** Synthesis of new thietane-containing hydrazonepropyl derivatives of pyrimidine bases and analysis of their wound healing activity.

**Material and methods.** New hydrazone derivatives were obtained by reacting thietan, oxo- and dioxothietane-containing 6-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione with 1-chloropropan-2-one, followed by condensation with isonicotinic acid hydrazide. The structure and identity of the synthesized compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance and infrared spectra, thin layer chromatography, elemental analysis and melting point determination. Preliminary prediction of acute toxicity was carried out *in silico* using the *pkCSM* web service and *in vivo* according to the standard method (Litchfield J. and Wilcoxon F.) modified by V.B. Prozorovsky.

**Results.** A preliminary prediction of the wound-healing activity of new hydrazonepropyl derivatives of 6-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione was carried out using the integrated online platform *Way2Drag*.

Determination of the wound healing effect of the most active hydrazone derivative was carried out *in vivo* under a linear wound model on laboratory mice.

Preliminary screening of the wound-healing activity of the synthesized hydrazone derivatives made it possible to identify new active stimulators of wound-healing processes and identify some qualitative and quantitative structure-activity patterns, also with the help of the ADMET Prediction Service.

**Conclusions.** As a result of the study, new N1-hydrazone derivatives of thietane-containing 6-methyluracil were obtained, new biologically active molecules were identified that exhibited the effect of stimulating wound healing.

**Key words:** 6-methyluracil, thietane, hydrazones, wound healing activity.

Одним из направлений современной фармации является разработка новых биологически активных веществ, обладающих ранозаживляющим и регенерирующим действием. Длительно заживающие послеоперационные раны, бытовые и производственные