

УДК 541.64: 615.45

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГУАНИДИНА ПЕКТИНА С ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© *А.В. Филатова*, О.Р. Ахмедов, Л.Б. Азимова, А.С. Тураев*

*Институт биоорганической химии им. А.С. Садыкова Академии наук
Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125,
Узбекистан, albfil@mail.ru*

В статье представлена технология получения мягкой лекарственной формы гуанидин пектина, синтезированного в Институте биоорганической химии, содержащего в качестве действующего вещества 0.5% гуанидин пектина в виде гидрохлорида, с содержанием гуанидина 24.7%, значением pK_a 9.7 ± 0.1 и степенью замещения 90 моль%, обладающего антимикробными и ранозаживляющими свойствами. Для получения мягкой лекарственной формы местного применения в гелевую основу был включен гуанидин пектина. Проведены сравнительные исследования реологических свойств гелевых основ с концентрациями карбопола 0.5, 1.0 и 1.5% и геля гуанидин пектина. Результаты исследования показали, что динамическая вязкость гелевой основы напрямую зависит от концентрации карбопола. В случае содержания карбопола более 0.5% происходит изменение реологических свойств гелевых основ, которые не соответствуют необходимым требованиям. Установлено, что при добавлении в гелевую основу 0.5% гуанидин пектина коэффициент динамической вязкости структурированной системы уменьшается незначительно – от 4.5 до 4.3 Па·с. Однако увеличение концентрации гуанидин пектина до 0.75 и 1.0% способствует резкому падению динамической вязкости гелевой основы. Разработанный гель, содержащий в составе 0.5% гуанидин пектина, в течение 27 месяцев не подвергается расслоению, изменению цвета, сохраняет форму при коэффициенте динамической вязкости (4.5 Па·с) при скорости сдвига 0.33 c^{-1} , т.е. является стабильным при естественном хранении.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма, гелевая основа, гуанидин пектина, реологические свойства, динамическая вязкость, формоустойчивость.

Для цитирования: Филатова А.В., Ахмедов О.Р., Азимова Л.Б., Тураев А.С. Технологические аспекты получения и реологические свойства мягкой лекарственной формы гуанидина пектина с полифункциональной биологической активностью // Химия растительного сырья. 2025. №4. С. 377–385. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250415933>.

Введение

Перспективным направлением в химии высокомолекулярных соединений является разработка методов синтеза и исследования катионных макромолекулярных систем. Это обусловлено тем, что многие поликатионы при контакте с организмом способны проявлять широкий спектр фармакологических свойств [1, 2]. Наиболее ярким примером этого класса полимеров считаются макромолекулярные соединения, содержащие в основной цепи гуанидиновые фрагменты [3–5]. К настоящему времени полимерные производные гуанидина, в большой степени синтезируемые на основе реакции поликонденсации с различными диаминами [6], рассматриваются в качестве эффективных антибактериальных, противогрибковых и ранозаживляющих средств местного применения [7–9]. В свою очередь, высокая реакционная способность аминогрупп гуанидина и наличие биологически активных свойств у продуктов его реакции открывает возможности получения новых соединений медицинского назначения.

С целью придания антимикробных свойств природным полимерам ранее нами была осуществлена химическая фиксация гуанидина к макромолекулам окисленного пектина [10]. Микробиологическими

* Автор, с которым следует вести переписку.

исследованиями в условиях *in vitro* было обосновано, что уровень антимикробной активности синтезированных гуанидинсодержащих производных пектина может быть различным и зависит от физико-химических характеристик (молекулярной массы, содержания гуанидиновых фрагментов, значения pK_a и природы противоиона) [11]. Наряду с этими особенностями синтезированные производные пектина оказались нетоксичными (LD_{50} 3000–3700 мг/кг) и хорошо растворялись в воде. Исходя из результатов проведенных микробиологических исследований, нами была выбрана наиболее эффективная субстанция (гуанидин пектина) с молекулярной массой 10000 Да, содержанием гуанидина 24.7%, значением pK_a 9.7 ± 0.1 и степенью замещения 90 моль%.

Дальнейшие исследования требовали выбора и разработки наиболее подходящей лекарственной формы для синтезированного гуанидин пектина. Учитывая тот факт, что гидрогелевая основа способна медленно высвобождать действующее вещество, сохранять свою консистенцию при температуре кожи человека, равномерно распределяться на слизистой и кожной поверхности организма [12–14], правильным считалось разработать технологию получения мягкой лекарственной формы гуанидин пектина.

Цель работы – разработка технологии получения мягкой лекарственной формы гуанидин пектина, как потенциального антимикробного и ранозаживляющего средства, предназначенного для эффективной терапии инфицированных ран путем местного применения.

Экспериментальная часть

В работе использован коммерческий цитрусовый пектин, выделенный из кожуры цитрусовых (Sigma-Aldrich), со степенью этерификации 65% и молекулярной массой 160 ± 2 кДа; гуанидин углекислый – х.ч.; боргидрид натрия (Sigma-Aldrich) – белый кристаллический порошок с массовой долей основного вещества $\geq 99\%$; натрий йоднокислый мета (ТУ 6-09-02-54-74) квалификации ч.д.а.

Объектом исследования является гель, разработанный в Институте биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан, содержащий в качестве действующего вещества 0.5% гуанидин пектина в виде гидрохлорида, содержанием гуанидина 24.7%, значением pK_a 9.7 ± 0.1 и степенью замещения 90 моль%. В состав геля для наружного применения в качестве активного компонента входит (%) гуанидин пектина – 0.5. Гелевая основа включает (%): карбопол марки Ультрез 21-ВР (Бельгия) 516-93, Noveon. Inc. (Британская фармакопея) – 0.5; метилпарабен (нипагин) (Британская фармакопея 2008) – 0.1; триэтаноламин чистый ТУ 6-09-2448-91, массовая доля основного вещества – не менее 99% (Россия) – 0.6; этанол ГОСТ 5962-2013 (Россия) – 5.0; вода очищенная (ФС 2.2.0020.15) – до 100.0.

Периодатное окисление пектина. На начальном этапе требовалось получение полиальдегидпектина с различной степенью окисления. Для этого в склянку из темного стекла емкостью 500 мл помещали 0.01 моль пектина, приливали 200 мл ацетатного буфера с pH 4.25 и оставляли перемешиваться до полного растворения полисахарида. Далее добавляли 0.2 н раствора $NaIO_4$ при молярном соотношении пектин : $IO_4^- = 1 : 1.5$. Процесс периодатного окисления пектина продолжался 5 ч при температуре 20 °С. По окончании реакции периодатного окисления продукты осаждали ацетоном. Выпавшие осадки собирали на фильтре Шотта, промывали 70% этиловым спиртом до отрицательной реакции на ионы IO_4^- и IO_3^- (контроль по реакции с раствором азотнокислого серебра) и сушили в темноте под вакуумом над P_2O_5 . Степень окисления ($\gamma_{ок}$) функционализированного пектина, вычисленная методом обратного йодометрического титрования, составила 47 моль%.

Синтез гуанидина пектина. Взаимодействие окисленного пектина с гуанидином проводили в водной среде по методике, которая состояла в следующем. В стакан объемом 500 мл помещали 0.01 моль функционализированного пектина с различной степенью окисления, затем добавляли 100–200 мл воды, после полного растворения активированного полисахарида, при постоянном перемешивании на магнитной мешалке, вливали раствор, содержащий 0.35 моль $(H_2N)_2C=NH \times 1/2 H_2CO_3$. Реакция протекала при 20 °С, значении pH 8.8–9.0 и в течение 2 ч. Стабилизация азометиновых связей ($-C=N-$) проводилась боргидридом натрия. Восстанавливающего реагента брали в 2-кратном мольном избытке в расчете на 1 моль гуанидинсодержащего элементарного звена пектина. Химическая реакция продолжалась в течение 10 ч, при $t=20$ °С и постоянном перемешивании. В конце добавляли 0.5 М раствор HCl . Полученный раствор диализовали против дистиллированной воды в течение 24 ч (с трехкратной сменой диализной воды). Диализат подвергали сублимационной сушке.

УФ-спектры водных растворов образцов с концентрацией 100 мкг/мл были сняты на спектрофотометре «UV-1280» (Shimadzu, Japan), в диапазоне $\lambda=180\text{--}400$ нм (рис. 1). ИК-спектры записывали на спектрометре Vector-22 в области длин волн $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ в таблетках KBr (3 мг образца/300 мг KBr).

Молекулярно-массовые характеристики синтезированных производных определяли методом высокоэффективной гелепроникающей хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity. Контроль процесса анализа осуществляли с помощью рефрактометрического детектора с использованием хроматографической колонки PL Aquagel OH Mixed длиной 300 мм и внутренним диаметром 7.5 мм (Waters, USA). В качестве элюента использовали 0.1 н водный раствор нитрата натрия. Объемная скорость потока элюента составляла 0.8 мл/мин.

Оценку реологических свойств полученного геля осуществляли на реовискозиметре Rheotest-RW2.1 (Германия) измерительным модулем «конус-пластина». Анализируемый объект в количестве 2 г помещали в клинообразный зазор, образующийся между неподвижной пластиной и конусом, вращающимся с постоянной скоростью. Гель исследовали при температурном интервале $20\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Скорость вращения конуса изменяли последовательно от 0.333 до 243 об./сек, и после достижения максимального для данного прибора касательного напряжения сдвига последовательно уменьшали скорость вращения. Для каждого образца проводили 3 измерения с интервалом в 30 мин при температурах $20\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ [15].

Водородный показатель геля определяли методом потенциометрии [16] при температуре $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ с использованием прибора pH/mV/TEMP-MeterP25 (Корея). Для этого образец (1 г) помещали в стакан вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл воды и перемешивали в течение 5 мин, pH геля должен был находиться в интервале 5.5–7.5.

Обсуждение результатов

Синтез гуанидинсодержащих производных пектина протекает по схеме, представленной на рисунке 1.

Присутствие гуанидина в структуре пектина подтверждено методом УФ-спектроскопии. В водных растворах гуанидина и его полимерной формы наблюдалась интенсивная полоса поглощения в области $\lambda_{\text{max}}=195$ нм, что доказывало наличие гуанидиновых фрагментов в полученных соединениях (рис. 2) [17].

В ИК-спектре продуктов реакции присутствовали полосы поглощения в области $3400\text{--}3390\text{ см}^{-1}$ $\nu(\text{OH})$, $3270\text{--}3250\text{ см}^{-1}$ $(-\text{NH}_2)$, $2945\text{--}2930\text{ см}^{-1}$ $\nu(\text{CH})$, $1610\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ $(-\text{C}=\text{O})$, $1550\text{--}1570\text{ см}^{-1}$ $(-\text{NH}-)$, $1410\text{--}1425\text{ см}^{-1}$ $\delta_{\text{as}}(-\text{OCH}_3)$. Установлено, что средняя молекулярная масса синтезированного гуанидин пектина составляет 10000 Да.

Для получения основы геля водный раствор карбопола марки Ультрез 21 нейтрализовали триэтаноламином в присутствии этанола и растворенного в нем консерванта метилпарабена. Гель получали при комнатной температуре.

Реологический метод позволяет определить диапазон пластичности мягкой лекарственной формы, оптимизировать сочетание концентраций компонентов лекарственных композиций для требуемых температурных режимов хранения и применения.

Исследованы реологические свойства полученной гелевой основы с различными концентрациями карбопола марки Ультрез 21. На рисунке 3 представлена зависимость коэффициента динамической вязкости геля от скорости сдвига при различных концентрациях карбопола и температуре $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Как видно из рисунка 3, кривая 1 (гелевая основа с концентрацией карбопола 1.5%) при скорости сдвига 0.33 с^{-1} имеет самый высокий коэффициент динамической вязкости $6.8\text{ Па}\cdot\text{с}$. Исследования показали, что при концентрации карбопола в геле выше 1.0% получается плотный, нескользкий, комкообразный гель, который плохо выдавливается из туб и почти не намазывается. Это может стать причиной неравномерного распределения гуанидин пектина в полученной гелевой основе. В связи с этим выбрана основа с концентрацией карбопола 0.5% с коэффициентом динамической вязкости, равным $4.5\text{ Па}\cdot\text{с}$.

Далее была разработана технология получения антимикробного геля. В предварительно полученную гелевую основу был добавлен гуанидин пектина в концентрациях 0.5–1.0% и исследовано его влияние на реологические свойства. На рисунке 4 представлена зависимость коэффициента динамической вязкости от скорости сдвига мягкой лекарственной формы гуанидин пектина в сравнении с гелевой основой, содержащей 0.5% карбопола, измеренной при температуре $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

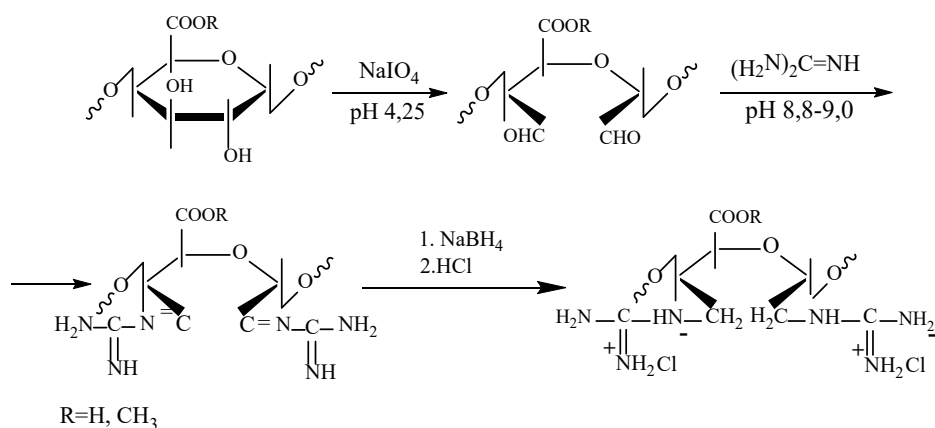


Рис. 1. Химическая иммобилизация гуанидина в макромолекулы полиальдегид-пектина

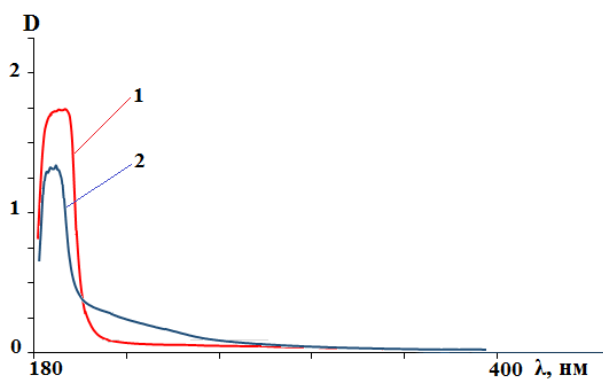


Рис. 2. УФ-спектры водных растворов гуанидина (1) и гуанидин пектина (2)

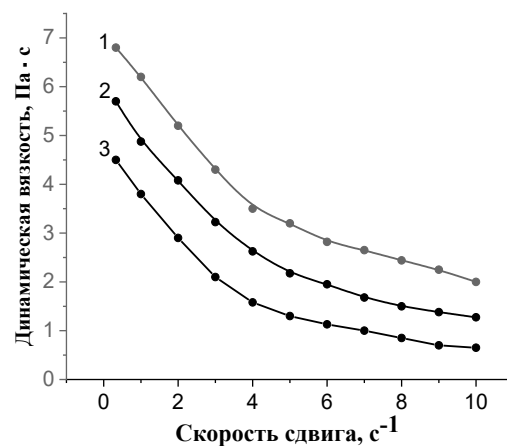


Рис. 3. Зависимость коэффициента динамической вязкости гелевой основы с концентрациями карбопола 1.5 (1), 1.0 (2) и 0.5% (3) от скорости сдвига

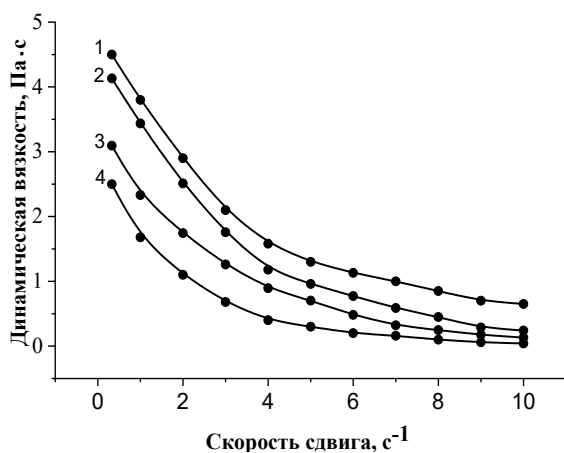


Рис. 4. Сравнительная зависимость коэффициента динамической вязкости гелевой основы (1) и гелей с концентрацией гуанидин пектина 0.5 (2), 0.75 (3) и 1.0% (4) от скорости сдвига

Как видно из рисунка 4 (кривая 2), при скорости сдвига 0.33 с^{-1} коэффициент динамической вязкости исследованного геля уменьшается незначительно и составляет $4.3 \text{ Па} \cdot \text{с}$ (коэффициент динамической вязкости гелевой основы $4.5 \text{ Па} \cdot \text{с}$). При концентрации гуанидин пектина 0.75% коэффициент динамической вязкости геля начинал резко уменьшаться от 4.3 до $3.1 \text{ Па} \cdot \text{с}$. Дальнейшее увеличение концентрации гуанидин

пектина также приводило к повышению текучести геля, что свидетельствовало о разрушении структурированной макромолекулярной структуры (рис. 5).

Вероятно, заметное изменение вязкости геля связано с накоплением ионизированных частиц, способствующих экранированию фиксированных зарядов в макромолекулах стабилизированного карбопола и уменьшению прочности образованной структуры [18].

Проверена стабильность геля гуанидин пектина при естественном хранении в течение 27 месяцев. Установлено, что органолептические свойства (цвет, запах, внешний вид) и коэффициент динамической вязкости геля гуанидин пектина практически не изменяются. На рисунке 6 представлены снимки геля гуанидин пектина в момент приготовления и после хранения в течение 27 месяцев.

Из рисунка 6 видно, что после приготовления геля видны пузыри воздуха из-за интенсивного перемешивания (1). Однако после 27 месяцев хранения геля пузыри воздуха растворяются в основе, при этом расслоения, выпадения осадка, зернистости, изменения цвета не происходит, полученная система однородна и стабильна в течение всего срока хранения (2).

На рисунке 7 представлена блок-схема получения геля гуанидин пектина.

Процесс получения мягкой лекарственной формы гуанидин пектина состоит из несколько основных стадий: первая стадия заключается в приготовлении гелевой основы; вторая стадия включает синтез гуанидин пектина; третья – приготовление мягкой лекарственной формы при добавлении синтезированного гуанидин пектина в гелевую основу.

Таким образом, полученные данные реологических исследований свидетельствуют о полной технологичности разработанной лекарственной формы для гуанидин пектина. Наличие тиксотропных свойств геля определяет его оптимальную текучесть при перемешивании, необходимую для облегчения фасовки препарата, хорошей способности к выдавливанию из туб и легкого нанесения геля на поверхность кожи.

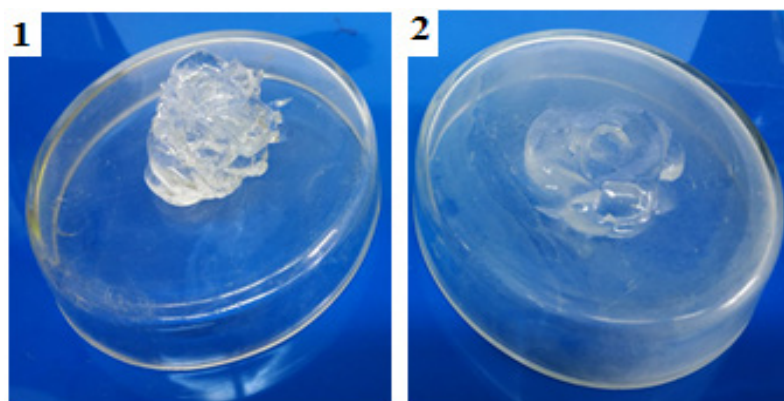


Рис. 5. 1 – формоустойчивое (концентрация гуанидин пектина 0.5%) и 2 – текучее состояние геля (концентрация гуанидин пектина 0.75%)

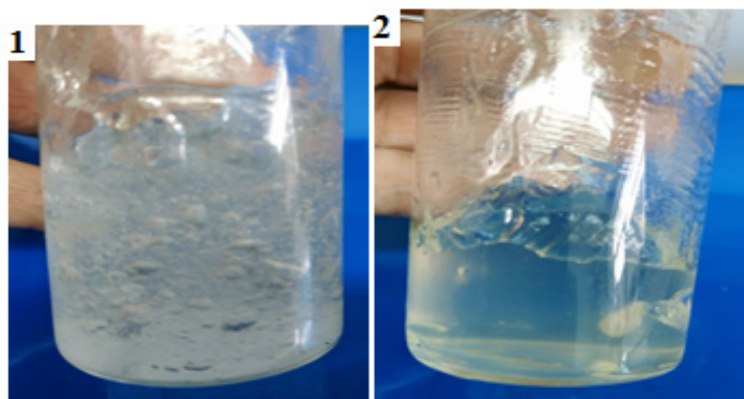


Рис. 6. Однородность геля гуанидин пектина в момент приготовления (1) и после хранения в течение 27 месяцев (2)



Рис. 7. Блок-схема получения геля гуанидин пектина

Доклинические испытания разработанного геля, проведенные согласно методикам [19], показали, что мягкая лекарственная форма гуанидин пектина обладает антимикробными и ранозаживляющими свойствами. Наряду с этим гель не проявляет раздражающих и аллергенных воздействий при местном применении [20]. Исследования по острой и хронической токсичности геля на лабораторных животных (беспородные крысы массой тела 200 ± 20.0 г) доказали его абсолютную безвредность [21]. На основании предварительных фармакологических исследований можно сделать заключение, что полученный гель, содержащий 0.5% гуанидин пектина, можно применять в качестве эффективного антимикробного и ранозаживляющего средства в комплексной терапии инфицированных ран.

Исходя из результатов проведенных экспериментальных и фармакологических исследований следует, что технологический процесс получения антимикробного и ранозаживляющего геля является экономически выгодным, так как в нем отсутствует стадия расплавления основы, процесс проходит при комнатной температуре, за счет чего экономится энергия.

Выводы

Разработана технология получения антимикробного и ранозаживляющего геля на основе гуанидин пектина. Установлена зависимость структурно-механических свойств разработанной мягкой лекарственной формы от концентрации гелеобразующего компонента карбопола и гуанидин пектина. Представлена технологическая схема получения геля гуанидин пектина и доказана его стабильность при естественном хранении в течение 27 месяцев.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института биоорганической химии имени А.С. Садыкова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Kim K., Chen W.C.W., Heo Y., Wang Y. Polycations and their biomedical applications // *Progress in Polymer Science*. 2016. Vol. 60. Pp. 18–50. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.05.004>.
2. Timofeeva L., Kleshcheva N. Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011. Vol. 89, no. 3. Pp. 475–492. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2920-9>.
3. Wender P.A., Rothbard J.B., Jessop T.C., Kreider E.L., Wylie B.L. Oligocarbamate Molecular Transporters: Design, synthesis, and biological evaluation of a new class of transporters for drug delivery // *American Chemical Society*. 2002. Vol. 124, no. 45. Pp. 13382–13383. <https://doi.org/10.1021/ja0275109>.
4. Gilbert P., Moore L.E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet (A Review) // *Journal of Applied Microbiology*. 2005. Vol. 99. Pp. 703–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>.
5. Qian L., Guan Y., He B., Xiao H. Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM // *Polymer*. 2008. Vol. 49, no. 10. Pp. 2471–2475. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.03.042>.
6. Григорьева М.Н., Стельмах С.А., Астахова С.А., Центр И.М., Базарон Л.У., Батоев В.Б., Могнонов Д.М. Синтез сополимеров гидрохлоридов полиалкилгуанидинов и их антибактериальная активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов *Escherichia coli* и *Bacillus cereus* // *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, №2. С. 29–33. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-2-29-33>.
7. Choi H., Kim K.-J., Lee D.G. Antifungal activity of the cationic antimicrobial polymer-polyhexamethylene guanidine hydrochloride and its mode of action // *Fungal Biology*. 2017. Vol. 121, no. 1. Pp. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2016.09.001>.
8. Feng P., Qiu H., Luo Y., Hu J., Cao Y., Pang Q., Mou X., Hou R., Hou W., Zhu Y. Development of Poloxamer Hydrogels Containing Antibacterial Guanidine-Based Polymers for Healing of Full-Thickness Skin Wound // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2021. Vol. 7, no. 9. Pp. 4557–4568. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c00600>.
9. Лебедева С.Н., Очиров О.С., Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Могнонов Д.М. Ранозаживляющее действие гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида при ожогах // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Т. 2, №2. С. 93–96. https://doi.org/10.12737/article_59fad51d481658.42549272.
10. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Сравнительные исследования химического взаимодействия гуанидина с диальдегидами целлюлозы и пектина // *Химия растительного сырья*. 2022. №3. С. 81–90. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220310882>.
11. Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С., Сидоренко А.В. Зависимость антимикробных эффектов гуанидинсодержащих производных пектина от некоторых структурных характеристик // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022. Т. 11, №2. С. 38–45. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-38-45>.
12. Rathod H.J., Mehta D.P. A Review on Pharmaceutical Gel // *Acta Scientifica. International Journal of Pharmaceutical Science*. 2015. Vol. 1, no. 1. Pp. 33–47.
13. Osada Y., Ping G.J., Tanaka Y. Polymer Gels // *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*. 2004. Vol. 44, no. 1. Pp. 87–112.
14. Анурова М.Н. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных средств // *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, №9. С. 39–46. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-39-46>.
15. ГОСТ 33-82. Нефтепродукты. Метод определения кинематики и расчета динамической вязкости механическими средствами. М., 1982.
16. ГОСТ 29188.2-2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Метод определения водородного показателя pH. М., 2017.
17. Ахмедов О.Р. Антимикробная, фунгицидная активность гуанидинсодержащих производных полисахаридов: дисс. ... PhD по химическим наукам. Ташкент, 2019. 118 с.
18. Слюсар О.И., Калмыкова Т.П., Керманиан Ф. Изучение влияния различных факторов на структурно-механические и технологические характеристики гидрогелевых основ полимера акриловой кислоты // *Химико-фармацевтический журнал*. 2003. Т. 37, №5. С. 51–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2003-37-5-51-53>.
19. Стефанова А.В. Доклиническое исследование лекарственных средств (методические рекомендации). Киев, 2002.
20. Akhmedov O.R., Filatova A.V., Shomurotov Sh.A., Turaev A.S. Wound-Healing Activity and Acute and Chronic Toxicity of a Gel Based on Guanidine-Containing Pectin Derivatives // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022. Vol. 56, no. 7. Pp. 899–905. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02732-w>.
21. ГОСТ 32373-2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при накожном поступлении. М., 2019.

Поступила в редакцию 3 октября 2024 г.

После переработки 2 декабря 2024 г.

Принята к публикации 20 мая 2025 г.

Filatova A.V., Akhmedov O.R., Azimova L.B., Turaev A.S. TECHNOLOGICAL ASPECTS OF OBTAINING AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF A SOFT DOSAGE FORM OF GUANIDINE PECTIN WITH POLYFUNCTIONAL BIOLOGICAL ACTIVITY*

Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, st. Mirzo Ulugbeka, 83, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan, albfil@mail.ru

The article presents the technology of obtaining a soft dosage form of guanidine pectin synthesized at the Institute of Bioorganic Chemistry, containing 0.5% guanidine pectin as an active substance in the form of hydrochloride, with a guanidine content of 24.7%, a pK_a value of 9.7±0.1 and a substitution degree of 90 mol%, possessing antimicrobial and wound-healing properties. To obtain a soft dosage form for local use, guanidine pectin was included in the gel base. Comparative studies of the rheological properties of gel bases with carbopol concentrations of 0.5, 1.0 and 1.5% and guanidine pectin gel were carried out. The results of the study showed that the dynamic viscosity of the gel base directly depends on the concentration of carbopol. In the case of a carbopol content of more than 0.5%, a change in the rheological properties of the gel bases occurs, which do not meet the necessary requirements. It was found that when adding 0.5% guanidine pectin to the gel base, the dynamic viscosity coefficient of the structured system decreases slightly from 4.5 to 4.3 Pa·s. However, increasing the concentration of guanidine pectin to 0.75 and 1.0% contributes to a sharp drop in the dynamic viscosity of the gel base. The developed gel containing 0.5% guanidine pectin does not delaminate or change color for 27 months, retains its shape with a dynamic viscosity coefficient of (4.5 Pa·s) at a shear rate of 0.33 s⁻¹, i.e. it is stable during natural storage.

Keywords: soft dosage form, gel base, pectin guanidine, rheological properties, dynamic viscosity, dimensional stability.

For citing: Filatova A.V., Akhmedov O.R., Azimova L.B., Turaev A.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 4, pp. 377–385. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250415933>.

References

- Kim K., Chen W.C.W., Heo Y., Wang Y. *Progress in Polymer Science*, 2016, vol. 60, pp. 18–50. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.05.004>.
- Timofeeva L., Kleshcheva N. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2011, vol. 89, no. 3, pp. 475–492. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2920-9>.
- Wender P.A., Rothbard J.B., Jessop T.C., Kreider E.L., Wylie B.L. *American Chemical Society*, 2002, vol. 124, no. 45, pp. 13382–13383. <https://doi.org/10.1021/ja0275109>.
- Gilbert P., Moore L.E. *Journal of Applied Microbiology*, 2005, vol. 99, pp. 703–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>.
- Qian L., Guan Y., He B., Xiao H. *Polymer*, 2008, vol. 49, no. 10, pp. 2471–2475. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.03.042>.
- Grigor'yeva M.N., Stel'makh S.A., Astakhova S.A., Tsenter I.M., Bazaron L.U., Batoyev V.B., Mogonov D.M. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2015, vol. 49, no. 2, pp. 29–33. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-2-29-33>. (in Russ.).
- Choi H., Kim K.-J., Lee D.G. *Fungal Biology*, 2017, vol. 121, no. 1, pp. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2016.09.001>.
- Feng P., Qiu H., Luo Y., Hu J., Cao Y., Pang Q., Mou X., Hou R., Hou W., Zhu Y. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2021, vol. 7, no. 9, pp. 4557–4568. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c00600>.
- Lebedeva S.N., Ochirov O.S., Stel'makh S.A., Grigor'yeva M.N., Zhamsaranova S.D., Mogonov D.M. *Acta Biomedica Scientifica*, 2017, vol. 2, no. 2, pp. 93–96. https://doi.org/10.12737/article_59fad51d481658.42549272. (in Russ.).
- Akhmedov O.R., Shomurotov Sh.A., Turayev A.S. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2022, no. 3, pp. 81–90. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220310882>. (in Russ.).
- Akhmedov O.R., Shomurotov Sh.A., Turayev A.S., Sidorenko A.V. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 38–45. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-38-45>. (in Russ.).
- Rathod H.J., Mehta D.P. *Acta Scientifica. International Journal of Pharmaceutical Science*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 33–47.
- Osada Y., Ping G.J., Tanaka Y. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*, 2004, vol. 44, no. 1, pp. 87–112.
- Anurova M.N. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2015, vol. 49, no. 9, pp. 39–46. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-39-46>. (in Russ.).
- GOST 33-82. *Nefteprodukty. Metod opredeleniya kinematiki i rascheta dinamicheskoy vyazkosti mekhanicheskimi sredstvami*. [GOST 33-82. Petroleum products. Method for determining kinematics and calculating dynamic viscosity by mechanical means]. Moscow, 1982. (in Russ.).
- GOST 29188.2-2014. *Produktsiya parfyumerno-kosmeticheskaya. Metod opredeleniya vodorodnogo pokazatelya pH*. [GOST 29188.2-2014. Perfumery and cosmetic products. Method for determining the hydrogen index pH]. Moscow, 2017. (in Russ.).
- Akhmedov O.R. *Antimikrobnaya, fungitsidnaya aktivnost' guanidinsoderzhashchikh proizvodnykh polisakharidov: diss. ... PhD po khimicheskim naukam*. [Antimicrobial and fungicidal activity of guanidine-containing derivatives of polysaccharides: PhD diss. in chemical sciences]. Tashkent, 2019, 118 p. (in Russ.).

* Corresponding author.

18. Slyusar O.I., Kalmykova T.P., Kermanian F. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2003, vol. 37, no. 5, pp. 51–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2003-37-5-51-53>. (in Russ.).
19. Stefanova A.V. *Doklinicheskoye issledovaniye lekarstvennykh sredstv (metodicheskiye rekomendatsii)*. [Preclinical studies of drugs (methodological recommendations)]. Kyiv, 2002. (in Russ.).
20. Akhmedov O.R., Filatova A.V., Shomurotov Sh.A., Turaev A.S. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2022, vol. 56, no. 7, pp. 899–905. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02732-w>.
21. GOST 32373-2013. *Metody ispytaniy po vozdeystviyu khimicheskoy produktsii na organizm cheloveka. Osnovnyye trebovaniya k provedeniyu ispytaniy po otsenke ostroy toksichnosti pri nakozhnom postuplenii*. [GOST 32373-2013. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Basic requirements for conducting tests to assess acute toxicity upon dermal administration]. Moscow, 2019. (in Russ.).

Received October 3, 2024

Revised December 2, 2024

Accepted May 20, 2025

Сведения об авторах

Филатова Альбина Васильевна – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник, albfil@mail.ru

Ахмедов Олий Равшанович – PhD, старший научный сотрудник, akhmedov.oliy@gmail.com

Азимова Луиза Бахтияровна – младший научный сотрудник, luiza8181@mail.ru

Тураев Аббасхан Сабирханович – доктор химических наук, академик, директор, abbaskhan@mail.ru

Information about authors

Filatova Albina Vasilievna – Doctor of Engineering Sciences, Leading Researcher, albfil@mail.ru

Akhmedov Oliy Ravshanovich – PhD, Senior Researcher, akhmedov.oliy@gmail.com

Azimova Luiza Bakhtiyarovna – Junior Researcher, luiza8181@mail.ru

Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich – Doctor of Chemical Sciences, Academician, Director, abbaskhan@mail.ru