

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.454.1:615.011.4:616:796:638.135

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

О.С.Шпичак, О.І.Тихонов, І.І.Баранова

Національний фармацевтичний університет

Проведені структурно-механічні та технологічні дослідження з метою вибору основи для гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії, розробленого на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) для застосування в спортивній медицині. За допомогою проведених комплексних експериментальних досліджень обґрунтовано вибір гелеутворювача – карбомера марки Ultrez-10 NF та його концентрацію. Доведено, що завдяки правильному підбору даної основи з діючими компонентами у відповідній концентрації досліджувані зразки гелю залишаються стабільними за показниками, які були закладені до проекту методик контролю якості (МКЯ) на розроблений препарат.

Одним з важливих напрямів сучасної медицини та фармації є розробка нових і удосконалення існуючих на фармацевтичному ринку медикаментозних лікарських засобів, направлених на відновлення функціональної активності різних органів і систем, порушених у результаті запальних і дистрофічних процесів або травматичних ушкоджень. Особлива актуальність у цьому відношенні приділяється спортивним травмам опорно-рухового апарату, зростання яких у сучасних умовах не тільки впливає на досягнення, але і в цілому знижує якість життя спортсменів навіть високої спортивної кваліфікації на тривалий термін або зовсім виводить їх з тренувального процесу та спортивних змагань [2, 6, 16, 17, 22, 25].

Розробка методів реабілітації після отриманої спортивної травми є досить важливою при пошкодженнях капсульно-зв'язувального апарату колінного, плечового, ліктьового та ін. суглобів, що в свою чергу, обумовлене високою частотою зазначеного виду травматизму, який за даними ряду авторів складає від 42% до 58% [13, 24].

На теперішній час у реабілітації пошкоджених суглобів широкого застосування набули м'які лікарські форми у вигляді лініментів, мазей, паст, кремів (та ін.) [10]. Вони представляють собою складні гетерогенні дисперсні системи, якість, ефективність і безпечність яких залежить від типу і складу основи носія, дисперсного стану лікарських речовин, доцільності і правильного підбору введення допоміжних речовин, ефективності консервантів, умов ви-

робництва та зберігання тощо. Тому забезпечення необхідної фармакологічної дії при розробці м'якої лікарської форми може здійснюватись тільки при умові правильного підбору діючих і допоміжних речовин, раціональної технології, термінів та умов зберігання [7, 12].

Застосування сучасних лікарських препаратів місцевої дії в спортивній медицині є ефективним методом знеболювання запальних уражень суглобів та навколосуглобових м'яких тканин, мікротравм, судинних та інших ушкоджень, що сприяє швидкому відновленню фізичної активності та поверненню до тренувань [23]. М'які лікарські засоби прості у застосуванні, можуть діяти як місцево, так і резорбтивно, поєднувати в одній лікарській формі декілька діючих речовин різноспрямованої дії, а також забезпечувати тривалу концентрацію діючих речовин безпосередньо у місці нанесення препарату тощо. Гелева форма сприяє проникненню активної речовини у найглибші тканини, викликає додатковий охолоджувальний ефект, безпечна для шкіри, зручна у застосуванні, гігієнічна. Гель здатний утворювати на поверхні шкіри рівну, несповзаючу суцільну плівку, діючі речовини під якою добре абсорбуються крізь шкіру та у достатній кількості проникають в осередок запалення [4].

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить, що асортимент протизапальних препаратів у формі гелів, які застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю, складає лише 9% [3, 5]. Враховуючи відсутність вітчизняних комбінованих гелів для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату та залежність фармакотерапії вищезазначених захворювань від імпортованих лікарських препаратів, розробка і впровадження у виробництво нових лікарських засобів у формі гелів є актуальним завданням медицини і фармації.

Ми проводимо дослідження з обґрунтування складу та розробки технології м'якої лікарської форми – гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії на основі продуктів бджільництва, зокрема стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) для застосування в спортивній медицині.

Метою даної роботи є вибір оптимального гелеутворювача, на базі якого було б створено стабільну

основу з обраним комплексом діючих біологічно активних речовин.

Експериментальна частина

У сучасних умовах для розробки лікарських засобів на гелевій основі існує значний вибір гелеутворювачів як природного, так і синтетичного походження. Слід відзначити, що на сьогоднішній день спостерігається високий попит на їх використання у фармацевтичній галузі України [1].

При розробці сучасних лікарських препаратів для місцевого застосування широко використовується синтетичний згущувач-співполімер кислоти акрилової, отриманий полімеризацією в органічних розчинниках – «Карбопол» (карбополи, ВР: Carbomers, PhEur: Carbomera, USP: Carbomer) [26], який випускається в різних модифікаціях фірмою «Lubrizol», США. На теперішній час у гелевих формах досить часто використовується карбопол (карбомер) марки Ultrez-10 NF, який добре себе зарекомендував при створенні водних і водно-спиртових гелів [11]. Перевагами даного гелеутворювача над іншими є його значно вища загущуюча здатність та низька концентрація, яка при розробці гелевих форм може коливатися в межах від 0,4 до 3% [7].

У ході експерименту як об'єкти досліджень, крім зазначеного карбомера, також використовували й інші гелеутворювачі.

Ксантанова камідь (USP, BR: Xanthan gum, PhEur: Xanthani gummi) являє собою високомолекулярний природний полісахарид, який отримують у результаті ферментації глюкози або сахарози за допомогою бактерій культури *Xanthomonas Campestris*. Це полісахарид з довгими ланцюгами молекул, які складаються з глюкози, манози і глюкуронової кислоти. Головний ланцюг молекул подібний до целюлози з трисахаридами в боковому ланцюгу. Вважається, що ксантан має подвійну або багатовиткову модель структури, що забезпечує стабільність основ у широкому температурному режимі та значенні рН [20, 27]. Використовували ксантанову камідь «Xanthan gum, from *Xanthomonas campestris*» виробництва фірми «Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Німеччина (CAS-№11138-66-2).

Натрію альгінат (USP, BR: Sodium alginate, PhEur: Natrii alginas) – сіль альгінової кислоти – полісахарид, який складається із залишків D-мануронової та L-гіалууронової кислот, з'єднаних β-глікозидними зв'язками. Безпека альгінової кислоти та її солей з амонієм, кальцієм, калієм і натрієм для організму людини була остаточно затверджена Директивою ЄС у 1995 р. [7]. Натрію альгінат як гелеутворювач використовують найчастіше, оскільки він створює прозорі світло-жовті гелі різної в'язкості зі специфічним запахом у широкому діапазоні рН (від 4 до 10). Розчинність натрію альгінату практично не залежить від температури.

З метою прискорення процесу гелеутворення рекомендується попереднє диспергування порошку ксантану або натрію альгінату з етанолом, гліцериним або пропіленгліколом. Натрію альгінат сумісний зі знач-

ною кількістю речовин, наприклад, з NaКМЦ, пектином, етанолом, натрію хлоридом та ін. [1]. Використовували натрію альгінат «Sodium alginate» виробництва фірми «Haihang Industry Co., Ltd.», Китай (CAS-№ 9005-38-3).

Для приготування експериментальних зразків гелів нами також був використаний сучасний **модифікований гелеутворювач «Structure® XL»** (INCI найменування: Hydroxypropyl Starch Phosphate) виробництва компанії «National Starch Personal Care», Швейцарія, який є природною речовиною, отриманою з кукурудзяного крохмалю. Даний гелеутворювач забезпечує довготривалу стабільність при заморожуванні-розморожуванні, має задовільні реологічні властивості, стійкість до зсуву, рН і температури та не вимагає додаткового просіювання або змішування з будь-яким розчинником, тобто гелева основа миттєво утворюється при додаванні загусника до води.

З метою вибору оптимального складу носія нами були виготовлені експериментальні зразки гелевих основ, які були підібрані за даними літературних джерел та проведених біологічних фармакологічних досліджень.

Дослідження реопоказників проводилися на віскозиметрі обертового типу BROOKFIELD DV-II + PRO, шпindel SC4-21 (США) з системою коаксіальних циліндрів. Коаксіальну геометрію віскозиметра складають циліндричний шпindel і циліндрична камера, які забезпечують точний контроль вимірювання реологічних параметрів ньютонівських рідин. За допомогою даного пристрою вимірюються наступні реологічні параметри: структурна в'язкість η (МПа·с), напруга зсуву (Па) (Н/м²), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). В експерименті використовували наступну методику: приблизно 8,0-8,5 г гелю поміщали у камеру, занурювали шпindel SC4-21, який приводили в обертання, починаючи з малих швидкостей деформації, далі фіксували показники віскозиметра [14, 15, 18, 19, 21].

Для більш повного вивчення механічної стабільності (МС) експериментальних гелевих зразків були розраховані її показники. Відомо, що оптимальним значенням МС є 1 [1, 9]. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) і визначають за формулою:

$$МС = \tau_1 / \tau_2.$$

Дослідження проводились при кімнатній температурі.

Зважаючи на природу походження, фізико-хімічні властивості обраних гелеутворювачів, а також механізм утворення гідрогелів, досліджувані основи готували за різними технологіями.

Експериментальні зразки гелів з карбополлом готували за класичною схемою: обережно насипали тонким шаром на поверхню води очищеної (для попередження утворення грудочок) і залишали у стані спокою на декілька хвилин. Потім у декілька прийо-

Деякі фізико-хімічні показники досліджуваних зразків гелів (при 20°C)

Найменування показника	Досліджувані зразки гелів на основі гелеутворювачів			
	карбомера марки Ultrez-10 NF	ксантану	натрію альгінату	модифікованого гелеутворювача «Structure® XL»
Зовнішній вигляд	Гель однорідної консистенції	Гель однорідної консистенції	Гель однорідної консистенції	Гель однорідної консистенції
Колір	Коричневий	Світло-коричневий	Світло-коричневий	Світло-гірчичний
Запах	Приємний, специфічний	Приємний, специфічний	Приємний, специфічний	Приємний, специфічний
η (при 20 об./хв)	8700	6400	2700	9200
pH (10% р-н)	4,62±0,01	3,82±0,03	4,70±0,03	4,69±0,02
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
МС	1,00	1,30	1,29	1,09

мів додавали обраний нейтралізатор і повільно перемішували (для попередження утворення бульбашок повітря) до утворення гелю. Відомо, що показники структурної в'язкості гелевих основ з карбомером залежать від природи нейтралізатора. Найбільш в'язкі системи утворюються при додаванні трометамолу, який, на відміну від інших амінопохідних, вважається нетоксичною речовиною [8].

Зразки гелів з ксантановою камеддю готували наступним чином: розраховану кількість ксантану змочували обраним неводним розчинником – пропіленгліколем та додавали воду очищену, суміш перемішували при середніх обертах мішалки (10-15 хв) і отримували прозору гелеву основу світло-жовтого кольору зі значенням рН 6,6-6,8. Таким же чином готували зразки гелевих основ з натрію альгінатом.

Зразки гелів з модифікованим гелеутворювачем «Structure® XL» готували при його додаванні до води очищеної при низьких обертах мішалки. В результаті миттєво утворювалися непрозорі безбарвні гелі різної консистенції. Значення рН гелевих основ становило біля 7,2±0,3.

За раніше відпрацьованою технологією у вигляді розчинів були введені обрані діючі біологічно активні речовини.

Результати та їх обговорення

Як видно з даних таблиці, досліджувані експериментальні зразки гелів мали однорідну консистенцію, приємний специфічний запах та відповідний колір – від світло-гірчичного до коричневого.

З метою вивчення ступеня руйнування внутрішньої структури гелю, що є важливим у технологічному процесі (при гомогенізації, перемішуванні та ін.), нами були розраховані значення МС (табл.), які свідчать про незначний ступінь руйнування структурної сітки досліджуваних зразків гелів на основі карбомера марки Ultrez-10 NF та модифікованого гелеутворювача «Structure® XL» у процесі його перемішування.

З літературних даних [1] відомо, що значення МС гелевих основ з двома вищезазначеними гелеутворювачами близькі до значень МС досліджуваних експериментальних зразків, що відповідно свідчить про відсутність взаємодії між обраними активними речовинами та основою.

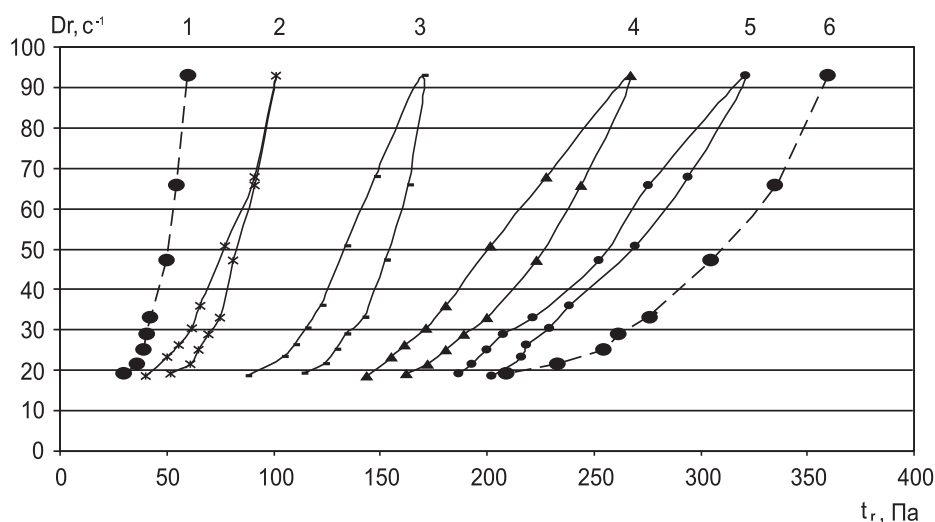


Рис. 1. Реограми досліджуваних зразків, де 1 і 6 – межі реологічного оптимуму; зразки гелів: 2 – з натрію альгінатом; 3 – з ксантаном; 4 – з карбомером марки Ultrez-10 NF; 5 – з модифікованим гелеутворювачем «Structure® XL».

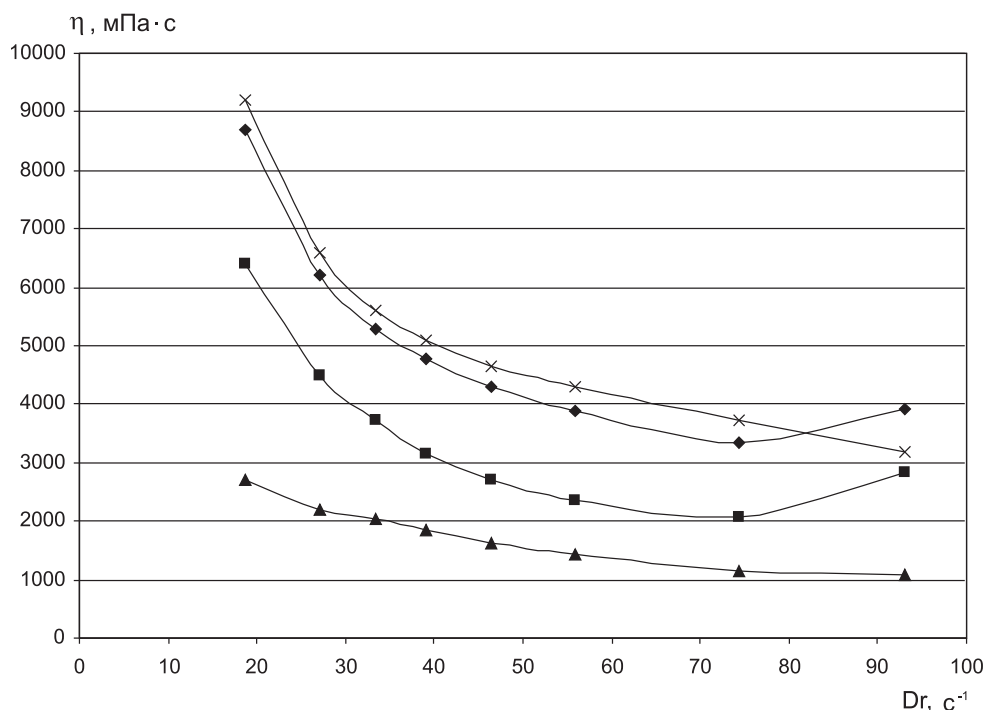


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості зразків гелів від швидкості зсуву (при 20°C, шпindelь SC4-21), де основа: 1 – карбомер марки Ultrez-10 NF; 2 – ксантан; 3 – модифікований гелеутворювач «Structure® XL»; 4 – натрію альгінат.

Виходячи з даних реограм (рис. 1), слід відзначити, що тип течії в усіх випадках залишався пластичним з певною тиксотропією. Досліджувані зразки гелів повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму. Також необхідно відмітити, що зразки гелю приготувані із застосуванням карбомера марки Ultrez-10 NF (які мали значно кращі значення МС) знаходяться всередині оптимуму, що дає можливість припустити довготривалу стабільність даних зразків розробленого лікарського препарату у майбутньому протягом передбачуваного терміну зберігання.

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву з'ясувалося, що структурна в'язкість експериментальних зразків поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву в кожному випадку. Особливо це чітко просліджується у гелевих зразках, приготувані з натрію альгінатом (рис. 2).

Дана залежність характерна для систем із пластичним типом течії та характеризує зразки гелів (з карбомером, ксантаном та «Structure® XL») як структуровані дисперсні системи, в яких при додаванні підібраних біологічно активних діючих речовин не відбуватиметься взаємодії з основою.

Такими чином, проведені дослідження показали, що для розробленого лікарського препарату ра-

ціональним є використання в якості гелеутворювача карбомера досліджуваної марки.

ВИСНОВКИ

1. Проведено порівняльний аналіз структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей експериментальних зразків гелів на основі ксантану, натрію альгінату, карбомера марки Ultrez-10 NF (нейтралізуючий агент трометамол) та модифікованого гелеутворювача «Structure® XL». Визначено, що усі досліджувані зразки гелів представляють собою пружно-в'язко-пластичні системи з певними тиксотропними та задовільними споживчими властивостями.

2. Виходячи з розрахункових даних реопараметрів ми довели, що найбільш оптимальним зразком для подальших досліджень є гель, приготувані на основі карбомера марки Ultrez-10 NF. Даний зразок має задовільні споживчі, структурно-механічні та технологічні властивості. Отримані дані також свідчать про незначний ступінь руйнування структури даного гелю у процесі перемішування та добре розрідження під час перемішування в реакторі.

3. Встановлено, що зразки гелів на основі карбомера марки Ultrez-10 NF мають структуровану систему, яка зумовлює їх добре намазування та здатність до видавлювання з туб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова І.І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01. – Х., 2011. – 308 с.
2. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Восстановительное лечение при повреждениях опорно-двигательного аппарата. – М.: Изд-во КМК, Авторская академия, 2009. – 480 с.

3. *Компендиум 2010 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2240 с.*
4. *Косяченко Н.М. Розробка складу та технології гелю для лікування захворювань опорно-рухового апарату: Автореф. дис. ... канд. фармацев. наук. – Х., 2012. – 22 с.*
5. *Косяченко Н.М., Вишневська Л.І., Яковенко В.К., Хохлова К.О. // Актуальні питання фар мац. і мед. науки та практики. – 2010. – №1, вип. XXIII. – С. 40-43.*
6. *Медицинская реабилитация: Руководство для врачей / Под ред. В.А.Епифанова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 352 с.*
7. *Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / За ред. І.М.Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.*
8. *Ролік С.М. Розробка складу, технології та дослідження комбінованого стоматологічного гелю: дис. ... канд. фармацев. наук: 15.00.01 / С.М.Ролік. – Х., 2009. – 177 с.*
9. *Слепнев М.В. Технология экстемпоральных мазей с применением редкосиштых акриловых полимеров: дис. ... канд. фармацев. наук: 15.00.01. – С.-Пб., 2004. – 198 с.*
10. *Фармакология спорта / Под ред. С.А.Олейник, Л.М.Гуниной, Р.Д.Сейфуллы. – К.: Изд-во «Олимпийская литература», 2010. – 640 с.*
11. *Хойрова Я., Стерн П. // SÖFW (Russian version) – 2001. – №2. – С. 45-50.*
12. *Шановал О.М. // Провизор. – 2004. – №23. – С. 33-36.*
13. *Alfredson H., Ohberg L., Forsgren S. // Knee Surg., Sports Traumatol., Arthrosc. – 2003. – Vol. 11. – P. 334-338.*
14. *Angelo Gaffo, Kenneth G. Saag, Jeffrey R. Curtis // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2006. – Vol. 63. – P. 2451-2463.*
15. *Braun D.D., Rosen M.R. Rheology Modifiers Handbook: Practical Use and Application. – New York: William Andrew, 1999. – 509 p.*
16. *Brewer B.W., Cornelius A.E., Ditmar T.R. et al. // Rehabilitation Psychol. – 2000. – Vol. 45. – P. 20-37.*
17. *Cantu R.C. // Clin. Sports Med. – 2003. – Vol. 22. – P. 593-603.*
18. *Cassidi J.D., Cote P. // Spine. – 1988. – Vol. 17, №23. – P. 1860-1866.*
19. *Encyclopedia of pharmaceutical technology / Ed. by J.Swarbrick. – 3-rd ed. – NY: Informa Healthcare USA, Inc., 2007. – 4372 p.*
20. *European Pharmacopoeia. – 7th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2010. – Vol. 2. – P. 3237-3238.*
21. *Goodwin J.W., Hughes R.W. Rheology for Chemists: An Introduction. – Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. – 290 p.*
22. *Hootman J.M., Dick R., Agel J. // J. Athl. Train. – 2007. – Vol. 42, №2. – P. 311-319.*
23. *Mackey A.L. // Scand J. Med. Sci. Sports. – 2007. – Vol. 17. – P. 613-614.*
24. *Schneider S., Seither B., Tonges S., Schmitt H. // J. Sports Med. – 2006. – Vol. 40. – P. 334-339.*
25. *Shoss N. // Clin. J. Sport Med. – 2001. – Vol. 11. – P. 23-31.*
26. *USP Pharmacists' Pharmacopeia. – 2nd ed. – Rockville: The United States Pharmacopoeial, Inc., 2008. – 1519 p.*
27. *Xanthan Gum Book. – 8th ed. – San Diego: CP Kelco, 2000. – 32 p.*

УДК 615.454.1:615.011.4:616:796:638.135

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ГЕЛЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

О.С.Шпичак, А.И.Тихонов, И.И.Баранова

Проведены структурно-механические и технологические исследования с целью выбора основы для геля противовоспалительного и местноанестезирующего действия, разработанного на основе фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП) для применения в спортивной медицине. С помощью проведенных комплексных экспериментальных исследований обоснован выбор гелеобразователя – карбомера марки Ultrez-10 NF и его концентрации. Установлено, что благодаря правильному подбору данной основы с действующими компонентами в соответствующей концентрации исследуемые образцы геля остаются стабильными по показателям, заложенным в проект методик контроля качества (МКК) на разработанный препарат.

UDC 615.454.1:615.011.4:616:796:638.135

SUBSTANTIATION OF THE GELLING AGENT CHOICE WHEN DEVELOPING THE GEL COMPOSITION FOR APPLICATION IN SPORTS MEDICINE

O.S.Shpychak, O.I.Tikhonov, I.I.Baranova

The structural and mechanical, technological investigations have been conducted with the purpose of choice of a base for the gel with the anti-inflammatory and anesthetic action developed on the basis of phenolic hydrophobic medicine of propolis (PHMP) for application in sports medicine. The choice of a gelling agent – Carbomer Ultrez-10 NF and its concentration are substantiated on the basis of the complex experimental research conducted. It has been found that thanks to the correct choice of the base with active components in the specific concentration the samples of the gel analyzed are stable by the indexes from the project of quality control methods (QCM) for the medicine developed.