

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.262.1:615.454.124

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕМУЛЬГАТОРІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

І.О.Міщенко, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Для місцевої терапії запальних захворювань суглобів доцільна розробка комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії на основі мазі-емульсії. Стабільність та реологічні властивості мазі-емульсії залежать від кількості та складу емульгаторів. Експериментально було визначено оптимальний склад допоміжних речовин та розраховано механічну стійкість мазі.

Остеоартроз (ОА) зустрічається у 10-12% населення Землі і відноситься до найпоширеніших захворювань. Кількість хворих на ОА зростає зі збільшенням віку: в 50 років кожен другий страждає на ОА, у віці 70 років і старше клінічні або рентгенологічні ознаки визначаються у 80-90% людей [1, 8]. Встановлено, що хворі з ОА в 4,5 рази частіше, ніж їх однолітки, що не страждають на це захворювання, висловлюють скарги на утруднення при виконанні своїх функціональних обов'язків, в 6 разів частіше зазнають труднощів при переміщенні вулицею. ОА не впливає на життєвий прогноз, проте патологія суглобів значно погіршує якість життя хворих і призводить до часткової або повної втрати працездатності.

На теперішній день ОА розглядається як гетерогенна група захворювань різної етіології, що мають однакові біологічні, морфологічні і клінічні результати, при яких до патологічного процесу залучається суглобовий хрящ, а також весь суглоб, включаючи субхондральну кістку, зв'язки, капсулу, синовіальну мембрану і періартикулярні м'язи [1, 10]. Розвиток при ОА системного прояву патологічного процесу із залученням усіх тканин суглоба — результат взаємодії механічних і біологічних чинників, що викликають порушення балансу між руйнуванням і синтезом матриксу суглобового хряща і субхондральної кістки [1, 7, 10, 13].

Функціональні властивості хряща мають здатність витримувати значний тиск і рівномірний

розподіл навантаження. Відновлення тканини після навантаження забезпечують глікозаміноглікани (ГАГ), що обмежують вміст води, а також протеоглікани і колаген II типу.

Для цілості хряща та збереження його функції необхідно, щоб відбувався постійний синтез ГАГ, протеогліканів і колагену в об'ємі, рівному кількості, що втрачається. Проте при ОА переважають катаболізм, руйнування компонентів матриксу, а синтетична активність виявляється недостатньою [2].

У теперішній час у фармакологічному лікуванні ОА виділяють два напрямки: швидке зменшення больового синдрому і запальних змін у суглобах; уповільнення руйнування компонентів хряща та прогресування хвороби [1, 3, 4].

Перший напрямок у лікуванні ОА здійснюється за допомогою симптоматичних засобів швидкої дії, що включають анагететики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), глюкокортикостероїди (ГКС) для внутрішньосуглобового введення при гонартрозі і явищах вторинного синовіту. Препаратами вибору для лікування ОА, як правило, є НПЗЗ. Результати багатьох досліджень по лікуванню ОА свідчать про доведений симптоматичний ефект НПЗЗ [1, 6].

Другим напрямком у лікуванні ОА є використання симптоматичних препаратів сповільненої дії, так званих хондропротекторів або структурномодифікуючих засобів. До цих препаратів відносяться глюкозамін, хондроїтин, діасереїн, сполуки авокадо та сої, що не омилуються, гіалуронова кислота.

Глюкозамін — природний метаболіт організму, який в певній концентрації повинен знаходитися в периферичній крові і в синовіальній рідині. Як наголошувалося вище, у осіб з обмінними захворюваннями суглобів порушується синтез глюкозаміну. Концентрація глюкозаміну в крові і в синовіальній рідині помітно знижується. У тепе-

рішній час існує тільки один спосіб поповнювати глюкозамін — одержувати його з лікарських препаратів.

Слід відмітити, що надмірне системне підвищення концентрації глюкозаміну небезпечно внаслідок того, що глюкозамін викликає значне збільшення руйнування інсулін-продукуючих клітин підшлункової залози, що сприяє розвитку цукрового діабету [12], а також впливає на коагуляцію крові.

Місцеве підвищення концентрації глюкозаміну більш безпечно і більш ефективно і може застосовуватися як комплексно разом з системним прийомом, так і індивідуально.

Те ж необхідно відзначити і для НПЗЗ. Як при тривалому, так і при короткочасному системному прийомі НПЗЗ можуть виявитися побічні ефекти. Побічні ефекти при пероральному прийомі НПЗЗ зустрічаються приблизно в 25% випадків. Особливо високий ризик побічних ефектів у осіб молодого віку, які складають більше 60% споживачів НПЗЗ. Необхідно також відзначити, що при багатьох захворюваннях, зокрема ОА, існує необхідність тривалого прийому препаратів. Тому останніми роками особлива увага надається проблемі безпечного вживання НПЗЗ.

Найважчі побічні дії при призначенні практично всіх НПЗЗ — порушення з боку шлунка, від легких диспептичних розладів до розвитку виразок і гастродуоденальних кровотеч.

При місцевому призначенні НПЗЗ створюються терапевтичні концентрації препарату в м'яких тканинах, безпосередньо під місцем нанесення, а в загальний кровотік поступають лише незначні його кількості, що дозволяє звести до мінімуму системні несприятливі ефекти. Місцева терапія відповідними лікарськими формами НПЗЗ (мазі, креми, гелі) є не тільки доповненням до препаратів, що системно призначаються, але і дозволяє зменшити їх кількість завдяки більшій біодоступності препарату у зоні запалення, а у ряді випадків взагалі обійтися без них. Місцеву терапію у ряді випадків можна розглядати як ефективну альтернативу особливо для пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень кістки [1, 7, 10-16].

Таким чином, розробка комбінованої лікарської форми на основі хондропротекторів та НПЗЗ для місцевої терапії є сучасною та актуальною.

Метою роботи було вивчення впливу природи і вмісту емульгаторів на реологічні властивості основи м'якої лікарської форми.

Матеріали та методи

Вивчення реологічних характеристик проводили на віскозиметрі Брукфільда DV-II+Pro (США) з використанням системи коаксіальних циліндрів.

Приготовлені зразки мазі вносили в спеціальну камеру об'ємом 8 мл, яка знаходиться в адаптері, підключеному до водяної циркуляційної бані віс-

козиметра Брукфільда DV-II-Pro. При вимірюванні показників використовувався шпindel SC4-21.

За допомогою приладу вимірюють наступні параметри: динамічну в'язкість η (мПа·с), напругу зсуву, швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або (с⁻¹).

Вимірювання проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2°C. Термостатування зразків здійснювалось за допомогою водяної циркуляційної бані віскозиметра. Дослідження проводили при різних температурах, що фіксуються датчиком, підключеним до камери зі зразком. Всі показники автоматично виводяться на дисплей прибору.

Ефективність методики швидкого визначення в'язкості полягала в наступному: наважку зразка (8,3 г) поміщали в камеру і занурювали шпindel SC4-21. Після цього змушували шпindel до обертання, починаючи з малих швидкостей деформації, фіксуючи показники віскозиметра. Далі будували реограми.

Результати та їх обговорення

При розробці складу лікарського препарату у вигляді м'якої лікарської форми з трансдермальним ефектом особливу увагу надавали вибору допоміжних речовин, які б дозволили одержати препарат, що має оптимальні технологічні властивості відповідно до вимог ДФУ [3-4]. Було вивчено ряд допоміжних речовин різної хімічної структури, що виконують певні функції та забезпечують його стабільність і споживчі якості. При цьому враховували фізико-хімічні і технологічні показники діючих речовин, їх стабільність у складі лікарського засобу, а також трансдермальну спрямованість дії препарату.

Всі допоміжні речовини, використані для розробки складу препарату під умовною назвою "Артифлекс Ультра", широко застосовуються у виробництві м'яких лікарських форм для зовнішнього використання, у тому числі водно-емульсійних мазей [3-4].

Мазі-емульсії типу О/В є типовими охолоджуючими мазями. Високий вміст водних розчинів діючих речовин надає цим мазям м'якість, еластичність, підтримує нормальний водний баланс шкіри. При нанесенні їх на поверхню шкіри вони діють заспокійливо, охолоджуюче, залежно від випаровування води. Охолоджуючі мазі показані при запальних процесах. Мазі емульсії типу О/В легко змиваються зі шкіри водою, не залишаючи на ній жирних плям, при нанесенні на шкіру вони утворюють щільний м'який шар, до якого не прилипає білизна і не забруднюється. Тримається на шкірі досить довго.

Емульсійні основи для мазей є концентрованими емульсіями як першого, так і другого роду, в яких вміст дисперсної фази інколи досягає 50-70% і більше. Через надлишок вільної поверхневої

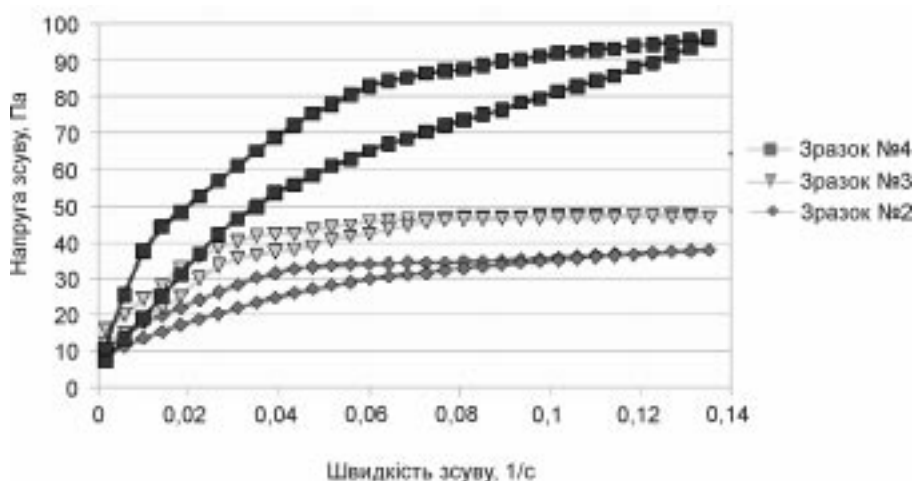


Рис. 1. Вплив емульгаторів на реологічні властивості мазі-емульсії.

енергії на міжфазній поверхні емульсійної основи нестійкі, тому для одержання стабільних композицій до їх складу вводять поверхнево-активні речовини, так звані емульгатори [3-4].

При виборі кількості емульгаторів у складі препарату, що розробляється, нашою метою було створення стабільної емульсійної системи і досягнення оптимальної структурної в'язкості і реологічних характеристик основи.

Для отримання емульсії як масляну фазу використовували ізопропілміристат і вазелінове масло. Обидва компоненти мають властивості, що сприяють покращенню якісних характеристик емульсії.

Вазелінове масло використовується як формуюча речовина, що сприяє пом'якшенню мазевої основи та надає захисну, пом'якшувальну дію, допомагає утримувати в шкірі вологу.

Ізопропілміристат відноситься до групи емоментів — речовин, які залишаються на поверхні шкіри, додають їй еластичності і м'якості, не залишають жирних плям.

В якості емульгаторів 1-го роду для створення мазі-емульсії використовували гліцеролу моностеарат і полісорбат 80.

Як емульгатори 2-го роду в препараті, що розробляється, був використаний спирт цетостеариловий і макрогону стеарат [6, 9, 12, 13].

Для отримання стабільних емульсійних систем з необхідними реопараметрами варіювали кількістю і співвідношенням емульгаторів (табл., рис. 1, 2).

Реологічні властивості м'якої лікарської форми досліджували на розроблених зразках мазі-емульсії з різним вмістом допоміжних речовин (табл.).

Система із вмістом спирту цетостеарилового — 4%, макрогону стеарату — 3% і гліцерину моностеарату — 2% була рідкою, а консистенція емульсії нестабільною, тому реологічні властивості зразка не досліджувалися.

З метою оцінки загущувальної спроможності досліджуваних полімерів проводили реологічні дослідження приготвлених зразків. Для об'єктивної оцінки отриманих емульсійних основ вивчали

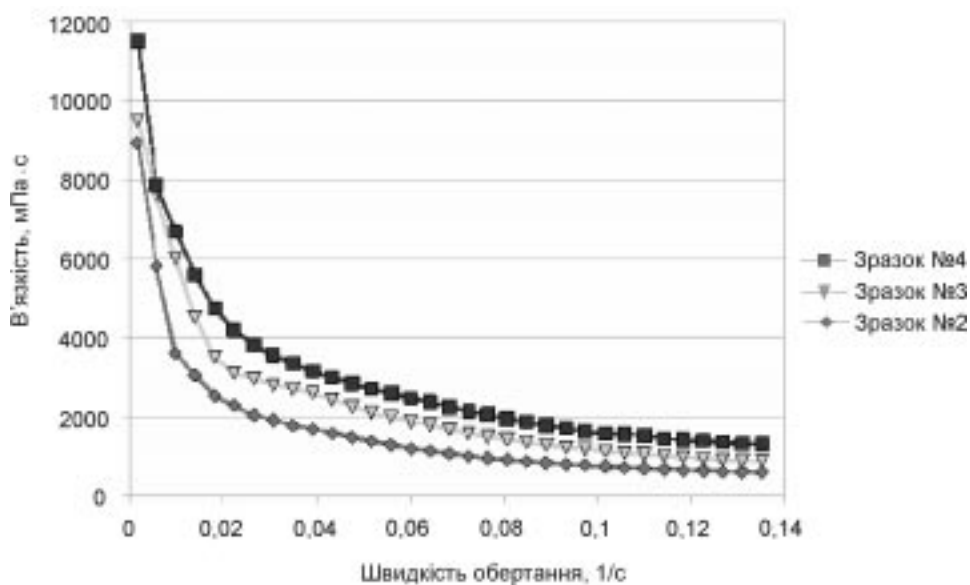


Рис. 2. Залежність в'язкості мазі-емульсії від швидкості обертання.

Таблиця
Залежність в'язкості мазі-емульсії
від кількості та складу емульгаторів

Зразок	Кількість емульгаторів	Значення в'язкості, мПа·с
1	спирт цетостеариловий — 4% макроголу стеарат — 3% гліцерину моностеарат — 2%	Рідка, некремоподібна консистенція. В'язкість не досліджували
2	спирт цетостеариловий — 5% макроголу стеарат — 4% гліцерину моностеарат — 3%	648
3	спирт цетостеариловий — 6% макроголу стеарат — 5% гліцерину моностеарат — 4%	965
4	спирт цетостеариловий — 6% макрогол стеарат — 5% гліцерину моностеарат — 4% полісорбат 80 — 1,5%	1400
5	спирт цетостеариловий — 6,5% макрогол стеарат — 5,5% гліцерину моностеарат — 4,5% полісорбат 80 — 2,0%	1800

їх структурно-механічні властивості, що оцінювали рядом реологічних параметрів: граничною напругою зсуву (межі текучості), структурною в'язкістю, тиксотропністю. Встановлення даних реопараметрів емульсійних основ необхідне при виборі виробничого обладнання, використаного в технологічних процесах (диспергування, гомогенізації та ін.). Дослідження проводили відразу після приготування емульсійних основ [3, 4, 5].

Першим етапом було вивчення залежності структурної в'язкості мазевої основи обраних емульгаторів від їх концентрації (рис. 1).

Збільшення вмісту допоміжних речовин емульгаторів на 1-2% (табл., зразки №2, 3) сприяє підвищенню в'язкості основи мазі-емульсії, але недостатнє для отримання задовільних тиксотропних властивостей лікарської форми та її стабільності.

З практичної точки зору важливе значення має вивчення таких властивостей м'якої лікарської форми як намазуваність і екструзія з туб, що визначаються ступенем тиксотропності досліджуваних зразків.

Для підвищення в'язкості і створення стабільної консистенції мазі-емульсії до складу мазевої основи було введено полісорбат 80 в кількості 1,5% (табл., зразок №4). Зростання структурної в'язкості в даному складі дає задовільні результати (рис. 1, рис. 2).

Як видно з рис. 2, усі досліджувані емульсійні основи у досліджуваному діапазоні градієнтів швидкості мали псевдопластичний тип течії і характеризувалися наявністю нижньої границі текучості.

Необхідно відмітити, що усі зразки мали достатню тиксотропність, про що свідчать і значні площі петель гістерезису на реограмах, представлених на рис. 2.

Величина напруги зсуву досліджуваних зразків характеризує здатність мазі-емульсії чинити деякий опір при намазуванні, здатність видавлюватися з туб і дозаторів промислового устаткування.

Подальше зростання концентрації емульгаторів веде до зростання структурної в'язкості і може утруднювати фасування мазі в туби та екструзію з них, а також погіршує споживчі характеристики і викликає негативні відчуття при нанесенні на шкіру. Тому використання твіну-80 у концентрації понад 1,5% нераціональне.

Таким чином, на підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджувані зразки мазі мають достатню тиксотропність, а це означає, що вони здатні розріджуватися при нанесенні на шкіру, добре намазуватися та придатні до екструзії з туб.

Із зразків №2, 3, 4, 5 оптимальну в'язкість і задовільні властивості реології має зразок №4, тому він і був обраний нами як остаточний склад допоміжних речовин емульгаторів основи препарату.

Для більш повного вивчення мазевих зразків нами був розрахований показник механічної стабільності (МС). Даний показник характеризує ступінь руйнування структури в процесі незворотної деформації. Відомо, що оптимальним значенням механічної стабільності є 1.

Значення механічної стабільності визначали як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2):

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2} = \frac{204}{206} = 0,99 \text{ (при } 20^\circ\text{C)}.$$

Як видно з отриманих даних, у розробленій мазі значення механічної стабільності було практично близьким до оптимального значення — 0,99, що дозволяє зробити висновок про незначну ступінь руйнування структурної сітки даної мазі-емульсії у процесі механічних дій та про наявність зворотних (тиксотропних) зв'язків. Ця здатність до відновлення структури має важливе значення у виробництві м'яких ліків, так як свідчить про можливість витримувати механічні впливи у процесі гомогенізації, а також дозволяє прогнозувати стабільність при тривалому зберіганні.

ВИСНОВКИ

1. Проведеними дослідженнями встановлено вплив кількості та співвідношення допоміжних речовин емульгаторів на стабільність основи мазі-емульсії.

2. На підставі реологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад та

кількість допоміжних речовин емульгаторів запропонованої мазі, що становить:

- спирт цетостеариловий — 6%;
- макрогол стеарат — 5%;
- гліцерину моностеарат — 4%;
- полісорбат 80 — 1,5%.

3. Досліджено структурно-механічні властивості розробленої мазі-емульсії; доведено, що вона

є структурованою дисперсною системою з певними тиксотропними властивостями.

4. Розраховано механічну стабільність мазі, яка близька до оптимального значення — 0,99, що дозволяє зробити висновок про незначний ступінь руйнування структурної сітки даної мазі-емульсії у процесі механічних дій та про наявність зворотних (тиксотропних) зв'язків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. // Фарматека. — 2003. — №5. — С. 20-24.
2. Голубев Р., Кріштейн О. // Междунар. журн. мед. практики. — 2005. — №2. — С. 30-38.
3. Державна фармакопея України / ДП “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
4. Державна фармакопея України / ДП “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2004. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
5. Перцев И.М., Гриценко И.С., Чуешов В.И. // Вісник фармації. — 2002. — №2 (30). — С. 3-6.
6. Трисветова О.Л. // Медичні новини. — 2006. — №10. — С. 23-27.
7. Akhter S.A., Barry B.W. // J. Pharma. Pharmacol. — 1984. — Vol. 27. — P. 3-9.
8. Dodge G.R., Jimenez S.A. // Osteoarthr. Cartil. — 2003. — Vol. 11. — P. 424-432.
9. Lardo R., Alvarez-Soria M.A., Diez-Ortego J. et al. // Osteoarthr. Cartil. — 2003. — Vol. 11. — P. 290-298.
10. Nasonov E.L. // Consilium medicum. — 2001. — Vol. 3, №9. — P. 408-415.
11. Natio S.I., Nakamori S., Aqataquchi M. et al. // Int. J. Pharmaceuticals. — 1985. — Vol. 24. — P. 127-130.
12. NgGovern J.G., Jones D.S., Gorman S.P. // J. Pharm. and Pharmacol. — 1998. — №6. — P. 140-146.
13. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 35. — P. 251-256.
14. Satiskumar Ramachandran, Shirlynn Chen, Frank Etzler // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1999. — Vol. 25, №2. — P. 153-161.
15. Welin-Berger R., Neelissen J., Bergenstahl B. // Europ. J. of Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 14, №3. — P. 229-236.
16. Zupanets I.A., Drogovoz S.M., Bezdetko N.V. et al. // Farmakol. Toksikol. (USSR). — 1991. — Vol. 3, №4. — P. 61-64.

УДК 615.262.1:615.454.124

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭМУЛЬГАТОРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

И.А.Мищенко, А.И.Тихонов

Для местной терапии воспалительных заболеваний суставов целесообразна разработка комбинированной мягкой лекарственной формы хондропротекторного действия на основе мази-эмульсии. Стабильность и реологические свойства мази эмульсии зависят от количества и состава эмульгаторов. Экспериментально определен оптимальный состав вспомогательных веществ и рассчитана механическая стойкость мази.

UDC 615.262.1:615.454.124

THE STUDY OF THE EFFECT OF EMULSIFIERS ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE COMBINED SOFT MEDICINAL FORM OF THE CHONDROPROTECTIVE ACTION

I.O.Mishchenko, O.I.Tikhonov

The development of the combined soft medicinal form of the chondroprotective action on the basis of an ointment-emulsion for local therapy of inflammatory diseases of joints is expedient. The stability and rheological properties of the ointment-emulsion depend on the amount and composition of emulsifiers. The optimum composition of auxiliary substances has been determined experimentally and mechanical resistance of the ointment has been calculated.