

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615.454.1: 615.262

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ КОМПЛЕКСНОГО ГЕЛЮ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Л.І.Вишневська, Н.М.Косяченко, О.І.Набока

Національний фармацевтичний університет

У результаті проведених досліджень обрано дві оптимальні гелеві основи (з ксантаном та карбомером). Ці гелі були стабільними та мали задовільні структурно-механічні, фізико-хімічні і споживчі показники протягом 6 місяців спостереження. Отримані у результаті роботи дані доводять, що зразки гелів на основі ксантану та карбомеру є структурованими системами, мають задовільні консистентні властивості, їх криві плинності повністю входять у межі реологічного оптимуму.

М'які лікарські засоби є складними системами, що містять основу-носії та активні компоненти. Оптимальна консистенція основи забезпечує необхідну швидкість і повноту вивільнення лікарських субстанцій, надає необхідну форму, комфортність при застосуванні та стабільність при зберіганні препарату. Тому одним із найважливіших етапів при створенні м'яких лікарських засобів є розробка основи та вивчення впливу на структурно-механічні, фізико-хімічні і технологічні властивості активних речовин [1, 4].

Метою нашого дослідження була розробка складів гелів на основі різних гелеутворювачів та вивчення впливу на структурно-механічні, фізико-хімічні і технологічні властивості гелевих основ обраних активних речовин: отрути гюрзи, камфори, саліцилової кислоти та ялицевої олії.

Матеріали та методи

Як об'єкти дослідження нами були використані гідроколоїди ксантан, гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ), карбомер марки Ultrez 10 [2, 10, 3], зразки гелевих основ з вищенаведеними гелеутворювачами, допоміжні речовини твін-80, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, гліцерин та активні речовини отрута гюрзи, камфора, саліцилова кислота, ялицева олія. Дослідження проводили при кімнатній температурі.

Дослідження реопоказників проводили на віскозиметрі обертового типу BROOKFIELD DV-II + PRO, шпindel SC4-21 (США) із системою коаксіальних циліндрів. Коаксіальну геометрію віскозиметра складають циліндричний шпindel і циліндрична камера, які забезпечують точний конт-

роль вимірювання реологічних параметрів неньютонівських рідин. Вимірювали такі параметри: структурну в'язкість η (мПа·с), напругу зсуву (Па) (H/m^2), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (c^{-1}). Застосовували таку методику: приблизно 8,0-8,5 г гелю поміщали у камеру, занурювали шпindel SC4-21, якому надавали обертового руху, починаючи з малих швидкостей деформації, далі фіксували показники віскозиметра [3, 7, 12].

Для дослідження екструзійних властивостей за даними показників реологічних досліджень розраховували коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) для препарату протягом терміну зберігання за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100\%}{\eta_{18,6}},$$

де: $\eta_{18,6}$ — в'язкість гелю при швидкості зсуву $18,6 \text{ c}^{-1}$; $\eta_{93,0}$ — в'язкість гелю при швидкості зсуву $93,0 \text{ c}^{-1}$ [9].

Для повного вивчення гелевих зразків нами були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1 [7, 9]. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою:

$$\text{МС} = \frac{\tau_1}{\tau_2}.$$

Для візуального вивчення форми та розміру частинок дослідних зразків отрути використовували біоломінесцентний мікроскоп "Люам-Р1" при збільшенні у 400 разів. Декілька кристалів отрути суспендували обраним солюбілізатором та наносили на предметно скло, потім рідину видаляли. Фотографії отримували та обробляли за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498) [12].

Результати та їх обговорення

Гелі, призначені для місцевого лікування запальних процесів, повинні виявляти помірну осмотичну активність, яка має сприяти зволоженню і пом'якшенню шкіри, поступовому вивільненню

Таблиця 1
Склад гелевих композицій

Назва компонента	Концентрація компонентів		
	№1	№2	№3
Отрута гюрзи	0,00176	0,00176	0,00176
Камфора	3,0	3,0	3,0
Саліцилова кислота	1,0	1,0	1,0
Ялицева олія	3,0	3,0	3,0
Карбомер* Ultrez 10	—	—	1,0
Ксантан	1,0	—	—
ГЕЦ	—	2,0	1,0
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія	1,0	1,0	1,0
Гліцерин	10,0	10,0	10,0
Консервант	0,5		
Вода очищена	До 100,0		

Примітка. * — даний гелеутворювач нейтралізували 10% розчином натрію гідроксиду до рН 6,0-6,5.

діючої субстанції, не викликати місцевопоздражуючої і алергезувальної дії, бути технологічними та доступними за ціною. Як носії для гелю, що розробляється, нами вивчені основи, які описані у літературі та широко застосовуються у виробництві, не викликають алергічних реакцій та сенсибілізації після нанесення на шкіру. Фізико-хімічні властивості будь-якої активної речовини, її концентрація, умови введення здатні впливати на стабільність розробленої основи [1, 9, 11].

Враховуючи те, що однією з діючих субстанцій засобу, який розробляється, є речовина з кислим значенням рН (саліцилова кислота), та виходячи з доступних патентних джерел, ми обрали для роботи гелеутворювачі ксантан і ГЕЦ, які мають високі значення структурної в'язкості у широкому інтервалі значень рН, а також масово використовуються у розробці засобів при кислих значеннях рН (від 2,5 і вище) [2, 10, 12, 13].

Також як об'єкт дослідження нами був обраний сучасний гелеутворювач карбомер марки Ultrez 10.

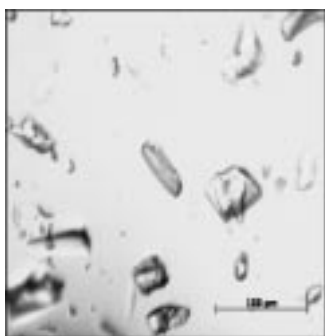


Рис. 1. Зовнішній вигляд отрути гюрзи у твіні-80 (через 30 хв).

Фірма-виробник “Lubrizon” (США) позиціонує цю марку карбомера як найменш токсичну. Перевагою даної марки є й те, що процес гелеутворення з карбомером Ultrez 10 відбувається протягом мінімального часу (5-10 хв) з утворенням стабільних гелевих основ [3].

Склад композицій наведено у табл. 1.

Концентрацію активних речовин було обрано за допомогою літературного пошуку та біологічних досліджень.

У результаті досліджених фізико-хімічних властивостей обраних субстанцій та допоміжних речовин активні речовини вводились у гелеві основи, як описано нижче.

Зразок №1 (основа з ксантаном). Ксантан є гелеутворювачем природного походження, процес його набухання у воді відбувається не менше 3 год. З метою скорочення часу на гелеутворення ксантан рекомендують гідратувати гідрофільним неводним розчинником, наприклад, гліцерином [10, 13]. Саліцилова кислота добре розчиняється в спирті, але так як до складу препарату ми ввели й отруту гюрзи, то з метою попередження можливої коагуляції білків вибрали гліцерин, у якому при 80°C добре розчиняється саліцилова кислота, а також при змішуванні ксантану з гліцерином та подальшим додаванням води відбувається утворення ксантанового гелю протягом 10-15 хв. Камфору розчиняли безпосередньо в ялицевій олії.

У гідрофільні гелі з метою розчинення гідрофобної речовини раціонально додавати солюбілізатор у співвідношенні 1:1 [1, 9]. Нами були обрані два широко розповсюджених солюбілізатори — твін-80 і ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія. Вони при перемішуванні з гідрофобними компонентами здатні утворювати прозорий слабков'язкий гомогенний комплекс.

Отруту гюрзи, враховуючи її гідрофобну природу, попередньо змішували із солюбілізатором та додавали в розчин камфори з ялицевою олією.

Методом оптичної мікроскопії доведено, що отрута гюрзи краще розчинялася в ПЕГ-40 гідрогенізованій рициновій олії, ніж у твіні-80 (рис. 1, 2).

На підставі проведеного експерименту можна зробити висновок, що отруту гюрзи необхідно

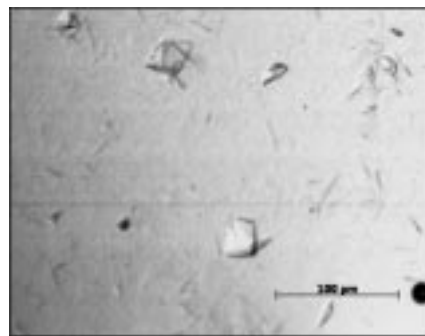


Рис. 2. Зовнішній вигляд отрути гюрзи у ПЕГ-40 гідрогенізованій рициновій олії (через 30 хв).

Вивчення стабільності зразків гідрогелів

Показник	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
Свіжоприготовані зразки			
Зовнішній вигляд	Непрозора однорідна гелеподібна маса світло-жовтого кольору	Непрозора однорідна гелеподібна маса	Непрозора однорідна гелеподібна маса
pH	3,09±0,01	4,25±0,04	4,12± 0,05
H*, мПа·с	2400	3200	4280
МС	1,19	1,85	1,01
K _d	73,6	65,4	69,5
Через 6 місяців			
Зовнішній вигляд	“-“	Синерезис	“-“
H*, мПа·с	2400	—	4280
МС	1,19	—	1,01
K _d	72,4	—	68,4

Примітка. * — дослідження проводили при 20 об/хв і 20°C.

змішати з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією та залишити у стані спокою протягом 30 хв до повної солюбілізації.

Отже, гель на ксантані готували таким чином: у половинній кількості гліцерину змочували ксантан та додавали всю кількість води очищеної. Потім при кімнатній температурі при повільних обертах (з метою запобігання утворення бульбашок повітря і руйнування гелевої структури) отримували водно-гліцериновий гель. При 80°C розчиняли в іншій частині гліцерину саліцилову кислоту. У ялицевій олії розчиняли камфору, паралельно в солюбілізаторі — отруту гюрзи, потім змішували обидва розчини. В гелеву основу при повільних обертах вводили розчини активних речовин. У результаті отримували непрозорий гель блідо-жовтого кольору.

Зразок №2 (основа з ГЕЦ): гелеву основу отримували так само, як у зразку №1. У результаті отримували білий непрозорий гель.

Зразок №3 (основа з карбомером). У воду очищену поміщали порошок карбополу на 10 хв, додавали нейтралізуючий агент натрію гідроксид 10% розчин, повільно перемішували до утворення прозорої гелевої маси. Потім вводили активні компоненти, які розчиняли так, як і в попередніх випадках.

У процесі роботи ми визначили оптимальну послідовність введення активних речовин. При введенні в основу спочатку гліцеринового розчину саліцилової кислоти вона руйнувалася, що пов'язано з акриловою природою обраного гелеутворювача (кислі значення pH розріджують такі гелі), тобто відбувається накопичення протионів, яке призводить до часткового розкручування спіралі акрилового полімера [4]. Однак при введенні в основу спочатку першого розчину (камфора, яли-

цева олія, твін-80, отрута гюрзи), а потім гліцеринового розчину саліцилової кислоти утворюється стабільний непрозорий гель білого кольору, тобто спочатку створюється міцний каркас полімера, в якому задіяний весь розчинник (вода), який додатково стабілізується солюбілізатором [4].

Для об'єктивної оцінки отриманих зразків гелів проводили вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних показників. Результати досліджень наведені у табл. 2.

Як видно з результатів, наведених у табл. 2, зразок гелю на основі ГЕЦ повністю розшарувався через 6 місяців, тому ми його виключили з подальших досліджень, а значення структурної в'язкості у зразку на основі карбополу було значно вище, ніж у гелю на основі ксантану.

Для повного вивчення отриманих гелевих зразків (№1 і №3) були розраховані показники механічної стабільності, які характеризують ступінь руйнування структури в процесі незворотної деформації (оптимальним значенням МС є одиниця) [9]. Значення МС (табл. 2) були близькими до оптимального в обох зразків та залишалися стабільними протягом 6 місяців, що свідчить про відсутність взаємодії між активними речовинами і основою. З метою вивчення екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень нами були розраховані коефіцієнту динамічного розрідження (K_d) гелів протягом терміну зберігання (табл. 2). В обох випадках під час зберігання значення коефіцієнта динамічного розрідження зменшувалися. Розраховані показники K_d для зразків №1 та №3 свідчать про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу, що є підтвердженням позитивних екструзійних і консистентних властивостей розроблених гелів.

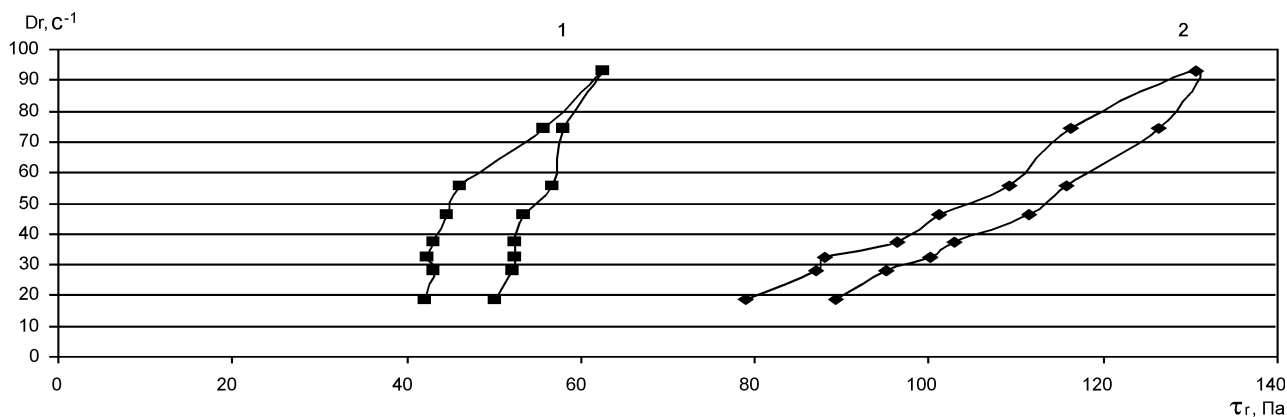


Рис. 3. Реограми плинну зразків гелів: 1 — зразок гелю №1; 2 — зразок гелю №3 (при 20 об/хв, t° = 20°C).

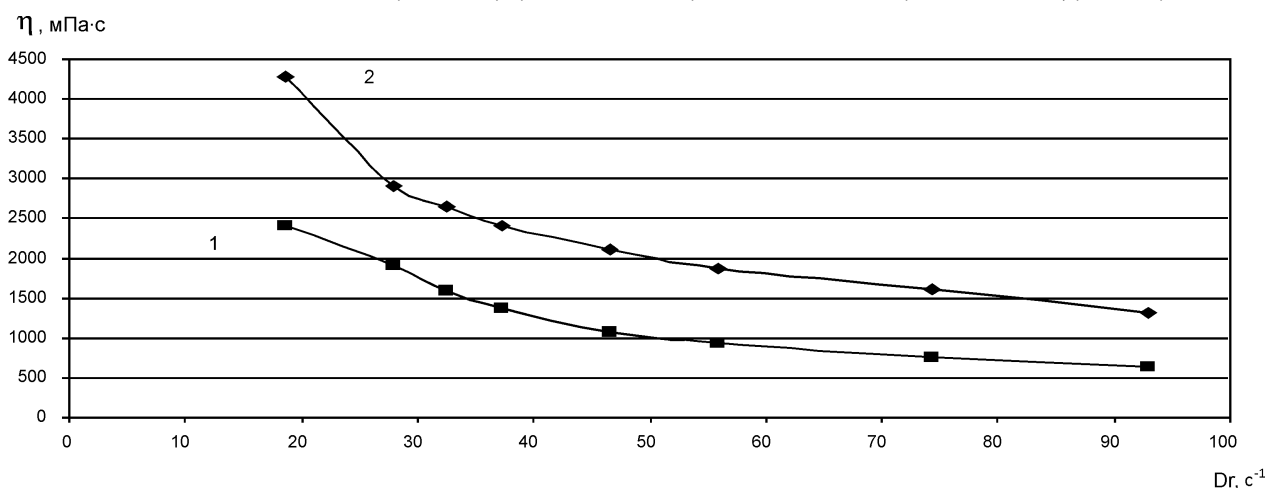


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву: 1 — зразок гелю №1; 2 — зразок гелю №3 (при 20 об/хв, t° = 20°C).

Таким чином, для подальших досліджень були обрані зразки гелів №1 і №3.

Реологічні властивості м'яких лікарських засобів залежать від таких фармацевтичних факторів як природа основи-носія, фізико-хімічні властивості активних компонентів, температурний режим та технологічні прийоми. Раціональний добір таких факторів для вибору оптимального складу гелю є необхідним [2, 5].

Ми вивчили структурно-механічні властивості отриманих експериментальних зразків, які оцінювали за такими реологічними параметрами: гранична напруга зсуву (межі плинності), структурна в'язкість, тиксотропність. За отриманими даними будували реограму плинності випробовуваних зразків у координатах швидкість зсуву — напруга зсуву ($D\gamma/\tau_r$).

Результати дослідження структурно-механічних властивостей зразків гелів на основі карбополу Ultrez 10 NF та ксантану наведені на рис. 3 і 4.

Як видно з рис. 3, гелі мали псевдопластичний тип плинності з нижньою межею. Модельні композиції можна віднести до структурованої системи, оскільки їх плинність починається після певного зусилля. При зменшенні напруги зсуву в'язкість і структура основи відновлюються, що свід-

чить про наявність тиксотропності аналізованих систем і підтверджується наявністю петель гістерезису [2, 5].

Далі нами були отримані показники структурної в'язкості, на основі яких проведено дослідження залежності її від градієнта швидкості зсуву (рис. 4).

Як видно з даних, наведених на рис. 4, структурна в'язкість зразків гелів №1 та №3 поступово зменшувалась зі збільшенням градієнта швидкості зсуву. Особливо інтенсивно структурна в'язкість зменшувалась у діапазоні збільшення деформації від 20 c^{-1} до 40 c^{-1} , далі вона змінювалася незначно і при швидкості деформації від 65 c^{-1} практично не змінювалася. Це пов'язано з тим, що при великих швидкостях деформації спостерігається руйнування структури. Ці зміни є закономірними для структурованих дисперсних систем на основі обраних гелеутворювачів.

Таким чином, отримані у результаті роботи дані доводять, що обидва зразки гелів мають задовільні консистентні властивості, їх криві плинності повністю входять у межі реологічного оптимуму. У досліджуваних зразків спостерігається кореляція консистентних властивостей між органічними та експериментально обґрунтованими якістьми.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень обрано дві оптимальні гелеві основи (з ксантаном та карбомером). Гелі були стабільними та мали задовільні структурно-механічні, фізико-хімічні і

споживчі показники протягом 6 місяців спостереження.

2. Установлено, що зразки гелів на основі ксантану та карбомера є структурованими системами з певними тиксотропними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М.Перцев, Д.І.Дмитрієвський, В.Д.Рибачук та ін.; за ред. І.М.Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
2. Лебединец О.В., Баранова И.И., Грубник И.М. // Запорожский мед. журн. — 2008. — №4. — С. 81-84.
3. Пуляев Д.С., Ковалевська І.В., Чушинов В.І. // Фармац. часопис. — 2010. — №1. — С. 37-41.
4. Слепнев М.В. Технология экстемпоральных мазей с применением редкосшитых акриловых полимеров: дис. ... канд. фармац. наук. — С.Пб., 2004. — 198 с.
5. Хойерова Я., Стерн П. // SOFW (Russian version). — 2001. — №2. — С. 45-50.
6. Angelo Gaffo, Kenneth G. Saag, Jeffrey R. Curtis // Am. J. Health-Syst. Pharm. — 2006. — Vol. 63. — P. 2451-2463.
7. Braun D.D. Rheology Modifiers Handbook: Practical Use and Application / D.D.Braun, M.R.Rosen. — New York: William Andrew. — 1999. — 509 p.
8. Cassidi J.D., Cote P. // Spine. — 1988. — №23 (17). — P. 1860-1866.
9. Encyclopedia of pharmaceutical technology / Ed. by J.Swarbrick. — 3-rd ed. — NY: Informa Healthcare USA, Inc., 2007. — 4372 p.
10. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2002. — 3308 p.
11. Goodwin J.W. Rheology for Chemists: An Introduction / J.W.Goodwin, R.W.Hughes. — Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. — 290 p.
12. Jeshonneck M., Grohmann G., Hein G. et al. // Rheumatol. — 2000. — №39. — P. 917-921.
13. Xanthan Gum Book. — 8-th ed. — San Diego: CP Kelco, 2000. — 32 p.

УДК 615.454.1: 615.262

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА КОМПЛЕКСНОГО ГЕЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Л.И.Вишневецкая, Н.Н.Косяченко, О.И.Набока

В результате проведенных исследований выбраны две оптимальные гелевые основы (с ксантаном и карбомером). Разработанные гели были стабильными и имели удовлетворительные структурно-механические, физико-химические и потребительские показатели на протяжении 6 месяцев наблюдения. Полученные в результате работы данные доказывают, что образцы гелей на основе ксантана и карбомера являются структурированными системами, имеют удовлетворительные консистентные свойства, их кривые текучести полностью входят в границы реологического оптимума.

UDC 615.454.1: 615.262

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE COMPLEX ANTI-INFLAMMATORY GEL

L.I.Vishnevskaya, N.M.Kosyachenko, O.I.Naboka

As a result of the investigations conducted two optimal gel bases, which include xanthan and carbomer, have been chosen. During 6 months of observation the gels developed were stable and had satisfactory, structurally mechanical, physical, chemical and consumer characteristics. The data obtained prove that the samples of gels based on xanthan and carbomer are the structured systems, they have satisfactory consistence properties, their curves of fluidity go completely into the limits of the rheological optimum.