



С.М. Коваленко, І.І. Баранова

Розробка технології гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: цукровий діабет, тіоктова кислота, алантоїн, гель, діабетичні виразки.

Ключевые слова: сахарный диабет, тиоктовая кислота, аллантоин, гель, диабетические язвы.

Key words: saccharine diabetes, thioctic acid, allantoin, gel, diabetic ulcers.

Обґрунтовано технологічні параметри приготування гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок: умови, послідовність змішування, температурний режим тощо. На підставі технологічних досліджень розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва, що включає вісім стадій, нового лікарського засобу у формі гелю для лікування діабетичних виразок.

Обоснованы технологические параметры приготовления геля с тиоктовой кислотой и аллантоином для лечения диабетических язв: условия, последовательность смешивания, температурный режим и др. На основании технологических исследований разработаны технологическая и аппаратная схемы производства, включающая восемь стадий, нового лекарственного средства в форме геля для лечения диабетических язв.

In the article the technological parameters of preparation of gel with thioctic acid and allantoin for treatment of diabetic ulcers: terms of preparation, sequence of mixing, temperature condition were described. Based on the conducted technological researches the technological and apparatus charts of production of new medication were developed in form gel for treatment of diabetic ulcers, which includes eight stages.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найскладніших проблем сучасності, враховуючи прогрес поширеності патології, тяжкість і поліорганність ураження, ранню інвалідизацію і значну летальність внаслідок прогресу макро- і мікроангіопатій. Найпоширенішими ускладненнями ЦД є полінейропатії та діабетичні виразки, що виникають на їх фоні. Частота виникнення виразок, що формуються в місцях кісткових виступів нижніх кінцівок, серед хворих ЦД коливається від 4 до 10% [1,3,5,9,10].

Арсенал препаратів для лікування діабетичних нейропатій і діабетичних виразок досить обмежений, а наявні парентеральні й пероральні лікарські засоби є, в основному, препаратами закордонного виробництва, а вітчизняні засоби місцевої дії майже відсутні.

Перспективними речовинами для створення сучасного лікарського засобу місцевої дії є тіоктова кислота та алантоїн. Тіоктова кислота широко використовується при лікуванні діабетичної нейропатії, характеризується вираженим антиоксидантним, гіпоглікемічним і детоксикуючим ефектами, а також виявляє протизапальну та анальгезуючу дію. Алантоїн має протизапальну, репаративну та ранозагоюючу дію [6,7,14,20].

За допомогою комплексних досліджень розроблено оптимальний склад нового лікарського препарату – гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок.

Мета роботи

Розробка раціональної технології, постадійний опис кожної технологічної операції (температурний режим, режим перемішування, час процесу тощо).

Матеріали і методи дослідження

У якості об'єктів дослідження при розробці технології

обрано зразки гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном. Для визначення оптимальних технологічних параметрів використовували лабораторне обладнання (мініреактор з мішалками, гомогенізатор тощо). Розроблену технологію апробовано у промислових умовах. Дослідження реологічних параметрів (структурна в'язкість η (мПа·с), напруження зсуву τ_r (Па), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹) проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США). Показники рН зразків гелів визначали потенціометричним методом за допомогою приладу «рН Meter Metrohm 744» (Німеччина). Для контролю якості зразків розроблених засобів дотримувались рекомендацій і методик, наведених у ДФУ І вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» (с. 507–511). Також користувались методиками, наведеними у ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови» та СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні. Загальні технічні умови».

Результати та їх обговорення

Одним із найважливіших факторів, що впливає на якість і стабільність гелю, є технологія препарату. Технологічний процес виробництва має складатись з раціональної спланованої системи взаємопов'язаних процесів, кожна технологічна операція в якій має бути обґрунтована [2,4,11,12,15,17].

На основі технологічних досліджень розроблено технологічну схему (рис. 1) виробництва гелю, що включала наступні стадії.

Стадія 1. Зважування компонентів.

Сировину для приготування гелю (тіоктова кислота, алантоїн, ПГ, трометамол, карбомер Ultrez-10NF, натрію бензоат і вода очищена) після проходження вхідного контролю доставляють на дільницю за допомогою транспортних візків.

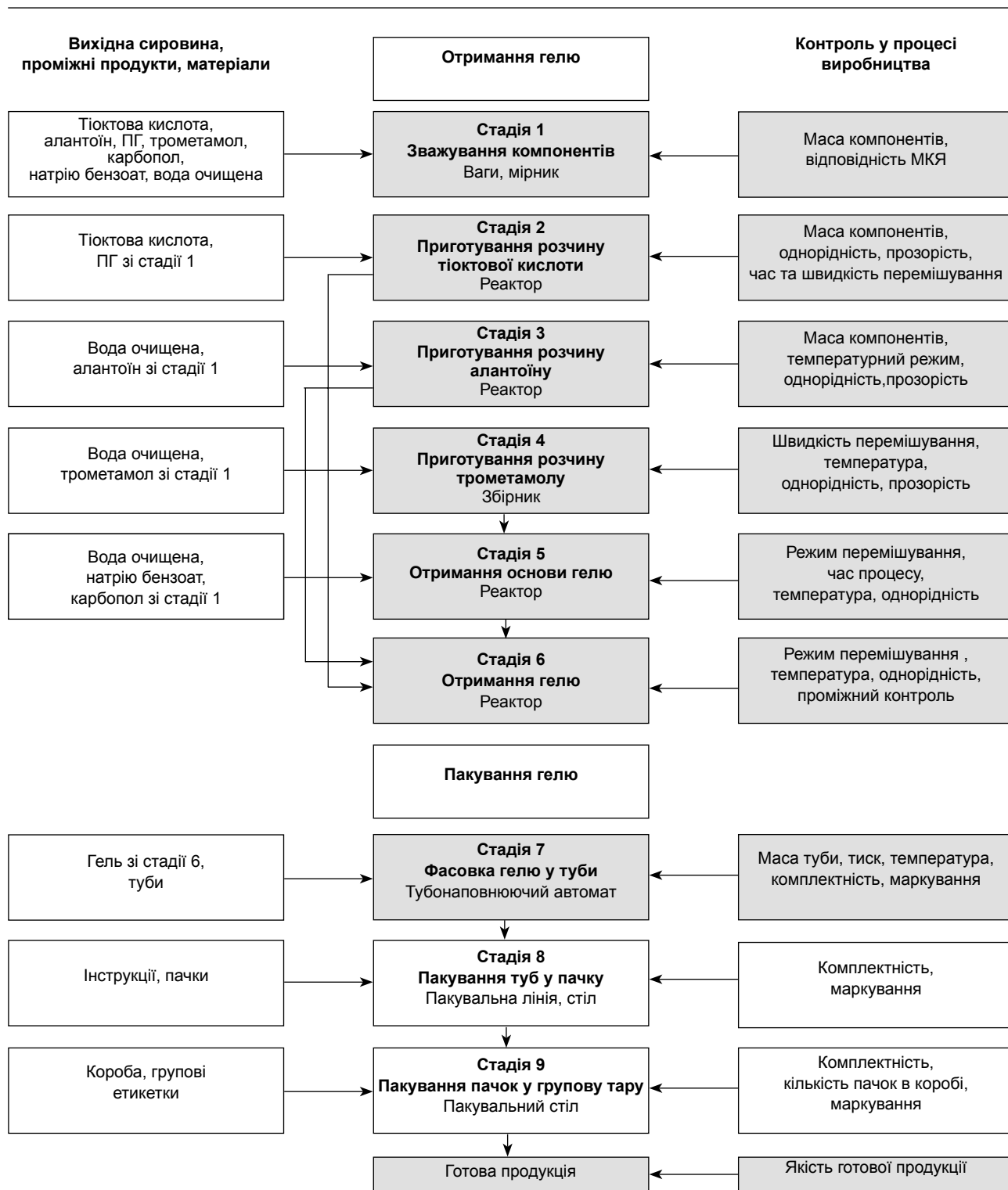


Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном.

Стадія 2. Приготування розчину тіоктової кислоти.

Необхідну кількість тіоктової кислоти та ПГ завантажують у реактор і перемішують за допомогою мішалок до повного розчинення тіоктової кислоти. Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток. Приготований розчин передають на стадію 6.

Стадія 3. Приготування розчину алантоїну.

З мірника відмірюють необхідну кількість води очищеної у реактор. На вагах у збірнику відважують необхідну кількість алантоїну і вручну завантажують у реактор.

Реактор підігрівують за допомогою пари до температури $80 \pm 2^\circ\text{C}$ і перемішують до повного розчинення

алантоїну й утворення прозорого розчину. Перемішують 10±2 хв. Після розчинення алантоїну реактор охолоджують до кімнатної температури. Розчин алантоїну за допомогою стислого повітря передають на стадію 6. Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 4. Приготування розчину трометамолу.

З метою отримання нейтралізатора карбополу готується розчин трометамолу. У збірнику відважують необхідну кількість трометамолу та з мірника передають необхідну кількість води очищеної. Розчин трометамолу перемішують мішалки до повного розчинення нейтралізатора.

Стадія 5. Отримання основи гелю.

Для отримання основи відмірюють необхідну кількість води очищеної в реактор і вносять зі збірника натрію бензоат, потім вмикають мішалку, перемішують суміш протягом 3 хв. Розчинення консерванта проводять за кімнатної температури. У той же реактор завантажують поступово невеликими частинами порошок гелеутворювача – карбопол Ultrez-10NF – і залишають на годину. Після цього диспергований розчин перемішують при ввімкнених мішалках реактора до утворення однорідної дисперсії. Однорідність дисперсії контролюють візуально. Вона має бути однорідною, не мати злиплих грудок.

Нейтралізацію дисперсії карбомеру ведуть безпосередньо у реакторі для приготування гелю – при постійному інтенсивному перемішуванні (частота обертання мішалок 800 об/хв) за допомогою вакууму у декілька прийомів завантажують необхідну кількість розчину трометамолу, в результаті чого відбувається гелеутворення. Після введення кожної порції розчину трометамолу масу в реакторі перемішують рамною і лопасною мішалками протягом 2–3 хв для однорідного розподілу трометамолу в масі. Для запобігання утворенню ділянок з підвищеним вмістом лужного загусника, що, в свою чергу, може сприяти осадженню карбомеру й дестабілізації гелю, а також для досягнення найбільш повної однорідності й поступового підвищення в'язкості гелю розчин трометамолу вводять поступово (окремими порціями). Отриману масу перемішують протягом

20 хв з одночасним додаванням вакууму до утворення однорідної прозорої безбарвної гелевої основи. Гель контролюють на однорідність і значення рН.

Стадія 6. Отримання гелю.

До реактора, що містить заздалегідь приготовану гелеву основу, при постійному перемішуванні при ввімкнених усіх типах мішалок реактора з одночасним вакуумуванням (для уникнення процесу аерації) передають з інших реакторів розчини тіоктової кислоти та алантоїну. Завантаження ведуть повільно або порційно, перемішуючи кожну порцію до однорідності. Після повного завантаження концентрату проводять гомогенізацію гелю протягом години при включених усіх типах мішалок з одночасним вакуумуванням.

Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних зон реактора і проводять аналіз проміжного продукту – готового гелю, що має бути однорідною непрозорою масою світло-жовтого кольору зі специфічним запахом і відповідати всім вимогам аналітичної нормативної документації.

Стадія 7. Фасування гелю у туби.

Отриманий гель перекачують у бункер тубонаповнюючого автомата ГФ-12, за допомогою якого гель фасують по 50±0,5 г в алюмінієві туби з бушонами. Контролюють точність дозування, продуктивність автомату та маркування туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 8. Пакування туб у пачку.

Туби з інструкцією до застосування упаковують у пачки. Контролюють комплектність упаковки (туба, інструкція, бушон).

Стадія 9. Пакування пачок у групову тару.

На столі для упаковки вручну проводять упаковку пачок у коробки. Серію готової продукції формують з розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Висновки

Обґрунтовано технологічні параметри приготування гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном (умови приготування, послідовність змішування, температурний режим тощо), на основі яких розроблено блок-схему виробництва нового лікарського препарату – гелю для лікування діабетичних виразок.

Література

1. Балаболкин М.И. Диабетология / Балаболкин М.И. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Баранова И.И. Сравнительная оценка загущающей способности акриловых гидрогелей / И.И. Баранова, А.Г. Башура // Мат. VIII съезда фарм. работников Республики Беларусь, 8–9 апр. 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 65–68.
3. Бахарев И.В. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика/ Бахарев И.В., Редькин Ю.А. – М., 2003. – №1. – С. 56–62.
4. Воловик Н.В. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів / Н.В. Воловик, М.О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2001. – №3 (27). – С. 51.
5. Грекова Н.М. Хирургия диабетической стопы / Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. – М., 2009. – 188 с.
6. Коваленко Св.М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти / Коваленко Св.М. // Мат. Всеукраїнської наукової конференції. – Х.: Вид-во НФаУ, 2011. – С. 203.
7. Набо М. Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з триклозаном і алантоїном : автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи / М. Набо – Х., 2006. – 20 с.
8. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. / [Чуешов В.И., Зайцев А.И., Шебанова С.Т. и др.]; под ред. Чуешова В.И. – Х.: Изд-во НФаУ, 2002. – Т. 1. – 560 с.; Т. 2. – 761 с.
9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12–54.

-
10. *Boulton A.J.M.* International collaboration on the diabetic foot: a 15-year progress report / Boulton A.J.M. // *Diabet Metab Res Rev.* – 2004. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 2–3.
 11. *European Pharmacopoeia.* – 6thed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.
 12. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / ed. J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York: Marcel Dekker, 2002. – Vol. 3. – P. 3005–3019.
 13. A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment / [Keast D.H., Bowering K., Evans A.W., Mac Kean G., Burrows C., D'Souza L.] // *Wound Rep Reg.* – 2004. – Vol. 12:1. – P. 17.
 14. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system / [Jesudason E.P., Masilamoni J.G., Jebaraj C.E. et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 313, №1–2. – P. 113–123.
 15. *Ofner Clyde M.* *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* Gels and jellies / Ofner Clyde M., Klech-Gelotte Cathy M. – 2002. – P. 1327–1344.
 16. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 5-nd. Ed. / Ed. by Anley Wade, Paul J. Weller – Washington/London: Amer. Pharm. Assoc./The Pharm. Press, 1994. – 651 p.
 17. *Penn L.E.* *Gel Dosage Form: Theory, Formulations and Processing* / Penn L.E. – New York: Marcel Dekker, 1990. – P. 338–381.
 18. *Philips G.O.* *Handbook of Hydrocolloids*/ Philips G.O., Williams P.A. – Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. – 520 p.
 19. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH / [Mohammad T. Islam, Nair Rodriguez-Hornedo, S. Ciotti et al.] / *J. Pharmaceutical Research.* – 2004. – Vol. 21, №7. – P. 1192–1199.
 20. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis / [Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A.] // *Diabetic Medicine.* – 2004. – №21. – P. 114–121.
-

Відомості про авторів:

Коваленко С.М., к. фарм. н., доцент каф. управління якістю НФаУ.

Баранова І.І., к. фарм. н., доцент каф. косметології і ароматології НФаУ.

Адреса для листування:

Коваленко Світлана Миколаївна. 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, НФаУ, каф. управління якістю.

Тел.: (050) 401 29 06.

E-mail: lana_koval@mail.ru.