

## РЕОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З ТІОКТОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА АЛАНТОЇНОМ

©С. М. Коваленко, І. І. Баранова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** дослідили структурно-механічні параметри гелевих композицій на основі карбомеру марки Ultrez-10 NF з тіоктовою кислотою та алантоїном. Встановлено, що розроблений комбінований гель має структуровану систему та задовільні споживчі властивості.

**Ключові слова:** гель, реограма, карбомер, діабетичні виразки.

**Вступ.** З кінця минулого століття тривають наукові дослідження з розробки високоефективних засобів місцевої дії. Доведено, що природа м'якої основи активно впливає на лікарські активні субстанції, причому можливе як посилення, так послаблення фармакологічної дії. Найпоширенішою формою на даний час є гідрогелі. Реологічні дослідження показали, що гідрогелі зберігають свою консистенцію при температурі шкіри людини, що забезпечує пролонгований ефект препаратів; більш рівномірно визначаються активні речовини, добре [1,7] розподіляються по шкірній поверхні, не проявляють токсичної та подразнювальної дії, мають задовільні сенсорні та споживчі властивості

Враховуючи значні переваги даної форми випуску перспективним є розробка гелю для лікування діабетичних виразок (ДВ). Для ефективного та швидкого загоєння ДВ нижніх кінцівок необхідні умови: метаболічна компенсація, контроль ранового та запального процесів (адекватна антибактеріальна терапія), розвантаження ураженої кінцівки, а також відносно збережений кровотік у ділянці ніг [2, 3, 4, 10].

Таким чином, для більш ефективного лікування ДВ необхідна комплексна терапія, що повинна включати як сучасні пероральні та парентеральні лікарські препарати, так і засоби місцевої дії [6,14]. На даний час найбільш розповсюдженими для лікування таких тяжких ускладнень цукрового діабету (ЦД) є лікарські препарати з тіоктовою кислотою, однак засоби місцевої дії з даною речовиною відсутні. Тому актуальним є розробка засобу з тіоктовою кислотою [15]. Іншою речовиною для розробки комбінованого гелю обрано алантоїн з вираженою репаративною активністю [8,9].

Мета дослідження – вивчення структурно-механічних параметрів гелевих композицій на ос-

нові карбомеру марки Ultrez-10 NF з тіоктовою кислотою та алантоїном.

**Методи дослідження.** Як об'єкти дослідження обрано гелеві зразки з тіоктовою кислотою та алантоїном, додатково використовували низку допоміжних речовин, необхідних при розробці гелевих основ або розчинення обраних активних речовин (карбомер марки Ultrez-10 NF, трометамол, пропіленгліколь) [8].

Структурно-механічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO з ротаційним шпинделем SC4-21 (США). Структурна в'язкість  $\eta$  (мПа·с) та напруження зсуву  $\tau_r$  (Па) вимірювали при різних швидкостях зсуву  $D\dot{\gamma}$  або  $\dot{\gamma}$  (с<sup>-1</sup>). З метою об'єктивного оцінювання реопараметрів за даними отриманих значень розраховано коефіцієнти динамічного розрідження ( $K_d$ ) та механічної стабільності (МС) зразків гелів [16, 18]. Дослідження проведено при 20 об./хв та при 20 °С.

Рівень значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3 ) за допомогою приладу "pH Meter Metrohm 744" (Німеччина).

**Результати й обговорення.** За допомогою біологічних, біофармацевтичних, технологічних досліджень розроблено склад гелю для місцевого застосування для лікування ДВ [8, 9].

З метою вибору оптимального гелеутворювача вивчали експериментальні зразки гелів з сучасними речовинами, а саме: карбомером марки Ultrez-10 NF, натрію альгінатом, ксантановою камеддю, гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ), а також двох модифікованих гелеутворювачів – «Structure XL» та AMAZE XT» [8].

Необхідно зазначити, що карбомери найчастіше використовують при розробці засобів місцевої дії та відповідають основним вимогам, які висуваються до препаратів місцевої дії. Також відомо, що обрана марка карбомеру – Ultrez-10

NF має кращі технологічні та споживчі характеристики, а також найменш токсична [8].

Доведено попередніми дослідженнями, що як розчинник тіоктової кислоти доцільно обрати пропіленгліколь [8]. Оскільки гель з карбомером марки Ultrez-10 NF (нейтралізуючий агент – трометамол) мав найкращі споживчі, реологічні та фізико-хімічні характеристики, дану гелеву основу обрано для подальших досліджень.

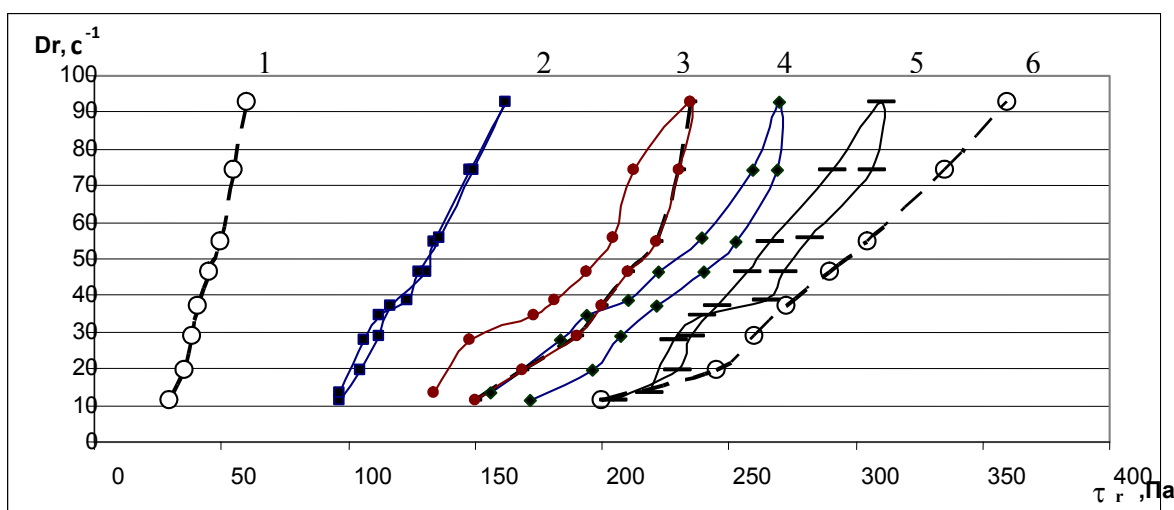
На основі проведених фармакологічних досліджень обрано концентрацію тіоктової кислоти та алантоїну (1,0 % та 0,1 % відповідно). Наступним етапом було вивчення впливу обраних активних речовин у даних концентраціях на структурно-механічні властивості експериментальних зразків гелів на основі карбомеру, які є важливими з точки зору споживчих та технологічних характеристик.

На підставі реограм (рис. 1) та даних, наведених у таблиці 1, можна зробити висновок, що введення активних речовин до складу гелевої основи майже не впливає на основні реопараметри. Відмічено, що тип течії не змінився та залишався пластичним. Деякі зміни були відмічені відносно площі гістерезису. У зразка № 2 (геле-

ва основа з карбомером) відсутні тиксотропні властивості, що пов'язано з наявністю міцної просторової сітки, яка утворюється нейтралізованими молекулами карбомеру.

При додаванні до цієї основи обраних активних речовин було відмічено, що тип течії не змінювався, але значення реопараметрів змінилися, також у даних зразків з'явилися певні тиксотропні властивості. Необхідно відмітити, що додавання тіоктової кислоти значно зменшує значення реопараметрів, що пов'язано з тим, що додавання кислот руйнує в'язкість гелів на основі карбомеру акрилової кислоти. У той час алантоїн також зменшує значення реопараметрів, однак меншою мірою.

З рисунка 1 видно, що реограма комбінованого засобу, як і гелевої основи, займають проміжне положення між реограмами однокомпонентних гелів. Як видно з даного рисунка 1, усі зразки повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму, а зразок розробленого гелю знаходиться посередині оптимуму, що дає можливість припустити про стабільність гелю у майбутньому на протязі передбачуваного строку зберігання.



**Рис. 1.** Реограми експериментальних зразків, де 2 – гелева основа з тіоктовою кислотою; 3 – гелева основа з тіоктовою кислотою та алантоїном; 4 – гелева основа; 5 – гелева основа з алантоїном; 1,6 – межі реологічного оптимуму.

Додатково нами був розрахований показник, який відображає ступінь руйнування внутрішньої структури гелю, що важливо при технологічних операціях (гомогенізації, перемішуванні тощо) – механічну стабільність (МС). Також з метою вивчення екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень нами були розраховані коефіцієнти динамічного розрідження ( $K_d$ ) експериментальних зразків (табл. 1).

Розраховане значення МС свідчить про незначний ступінь руйнування структурної сітки всіх

зразків гелів в процесі його перемішування. Близькість значень МС для комбінованого засобу та гелевої основи свідчить про відсутність взаємодії між обраними активними речовинами та основою.

З аналізу даних видно, що  $K_d$  основ нижчі, ніж даний показник у гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном. Отримані значення припускають якісніше нанесення готового лікарського засобу на шкіру при розтиранні, а також забезпечить краще розрідження під час гомогенізації в реакторі.

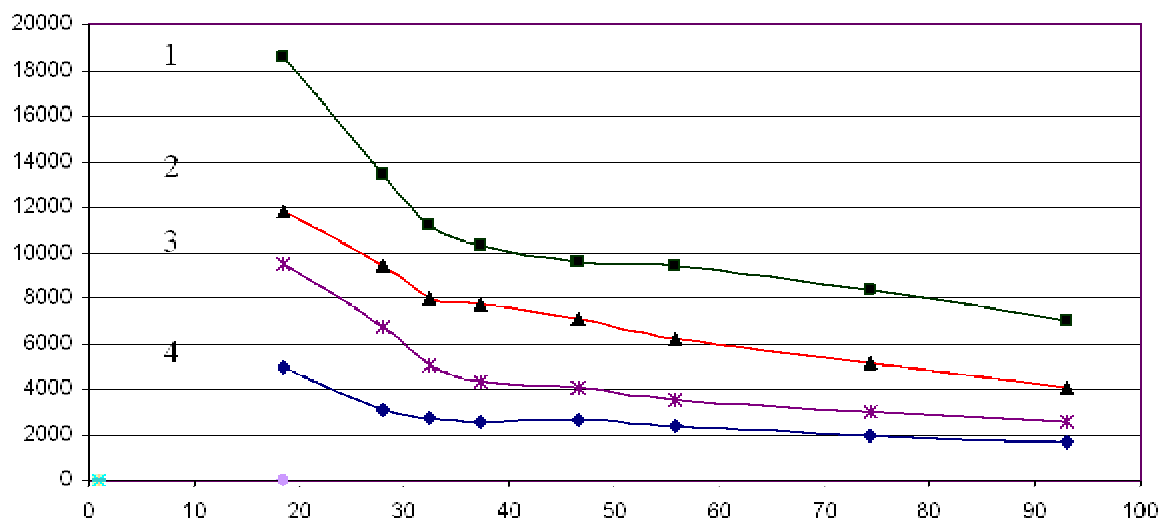
**Таблиця 1.** Структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків гелів (при 20°C)

Найменування показника	Гелева основа з карбомером марки Ultrez-10 NF	Гель з тіктовою кислотою	Гель з алантоїном	Гель з тіктовою кислотою та алантоїном
МС	1,10	1,22	1,15	1,39
Коефіцієнт динамічного розрідження, $K_d$	40,3	43,5	39,6	43,4

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву видно, що структурна в'язкість експериментальних зразків поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 2). Дана залежність

характерна для систем із пластичним типом течії та характеризує досліджувані гелі як структуровані дисперсні системи, в яких при додаванні обраних активних речовин не відбувається взаємодії з обраною основою.

$\eta$ , мПа·с



**Рис. 2.** Залежність структурної в'язкості експериментальних зразків від швидкості зсуву (при 20 °С, шпиндель SC4-21), де 1 – гелева основа; 2 – гелева основа з алантоїном; 3 – гелева основа з тіктовою кислотою та алантоїном; 4 – гелева основа з тіктовою кислотою.

Такими чином, проведені дослідження для розробленого гелю з тіктовою кислотою та алантоїном свідчать про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу та підтверджує наявність позитивних екструзійних та консистентних властивостей досліджуваного комплексного засобу з тіктовою кислотою та алантоїном місцевої дії.

**Висновки.** Доведено, що реопараметри розробленого гелю з тіктовою кислотою та алантоїном характеризують його як пружно-в'язкопластичну систему з вираженими тіксотропними властивостями.

Встановлено, що розраховані значення «ме-

ханічної стабільності» та коефіцієнта динамічного розрідження характеризують досліджуваний гель як структуровану систему та зумовлюють її добре намазування та здатність до видавлювання з туб. З точки зору технологічних властивостей отримані дані підтверджують незначний ступінь руйнування структури гелів у процесі перемішування та добре розрідження під час перемішування в реакторі.

Досліджуваний комбінований засіб з карбомером марки Ultrez-10 NF (нейтралізуючий агент – трометамол) має задовільні споживчі властивості, оскільки розроблений гель вкладався в межі реологічного оптимуму.

## 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 / І. І. Баранова. – Харків, 2011. – 308 с.

2. Бахарев І. В. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика / И. В. Бахарев,

- Ю. А. Редькин // Сахарный диабет. – 2003. – № 1.
3. Грекова Н. М. Хирургия диабетической стопы / Н. М. Грекова, В. Н. Бордуновский. – М., 2009. – 188 с.
4. Гурьева И. В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: дисс. докт. мед. наук. – М., 2001.
5. Светухин А. М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной // Consilium medicum. – 2002. – Т 4, № 10.
6. Дибиров М. Д. Современные возможности консервативного и хирургического методов лечения гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом / М. Д. Дибиров, Д. И. Черкезов, Р. А. Манушарова // РМЖ. – 2005. – Том 13, № 28. – С. 1915 – 18.
7. Изучение реологических показателей гелей с папаверина гидрохлоридом и альпростадиллом / В. В. Гладышев, А. А. Люлько, Б. С. Бурлака [и др.] // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 4 (43). – С. 140–144.
8. Коваленко С. М. Обґрунтування складу гелю з тиоктовою кислотою та алантоїном / С. М. Коваленко, І. І. Баранова // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; Вип. 78, Т 2, К 2. – Запоріжжя, 2011. – С. 139-146.
9. Коваленко С. М. Розробка технології гелю з тиоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок / С. М. Коваленко, І. І. Баранова // «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики». – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 32-35.
10. Комелягина Е. Ю. Факторы риска и профилактика синдрома диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов // РМЖ. – 2003. – Том 11, № 27. – С. 1503–1507.
11. Справочник по гидроколлоидам / под. ред. Г. О. Филлипса, П. А. Вильямса; пер. с англ.; под ред. А. А. Кочетковой, Л. А. Сарафановой. – СПб.: «ГИОРД», 2008. – 536 с.
12. Строков И. А. Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полинейропатией. – М., 2009. – 7 с.
13. Токмакова А. Ю. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом / А. Ю. Токмакова, Г. Ю. Страхова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2005. – № 1.
14. Boulton A. J. M. International collaboration on the diabetic foot: a 15-year progress report / A. J. M. Boulton // Diabet Metab. Res. Rev. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 2–3.
15. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system / E. P. Jesudason, J. G. Masilamoni, C. E. Jebaraj [et al.] / Mol. Cell Biochem. – 2008. – Vol. 313, № 1-2. – P. 113–123.

## РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ С ТИОКТОВОЙ КИСЛОТОЙ И АЛЛАНТОИНОМ

С. Н. Коваленко, И. И. Баранова

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** исследовали структурно-механические параметры гелевых композиций на основе карбомера марки Ultrez-10 NF с тиоктовой кислотой и аллантоином. Установлено, что разработанный комбинированный гель имеет структурированную систему и удовлетворительные потребительские свойства.

**Ключевые слова:** гель, реограмма, карбомер, диабетические язвы.

## RHEOLOGY STUDY OF THE COMBINED GEL WITH THIOCTIC ACID AND ALLANTOIN

S. M. Kovalenko, I. I. Baranova

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** there were studied the structurally-mechanical parameters of gel compositions on the basis of carbomer Ultrez-10 NF with thioctic acid and allantoin. It was set that the developed combined gel has the structured system and satisfactory consumer properties.

**Key words:** gel, rheogramma, carbomer, diabetic ulcers.