

ВИБІР ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ТА НЕЙТРАЛІЗАТОРА У ПРОЦЕСІ СТВОРЕННЯ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРИТІВ ТА АРТРОЗІВ

© В. В. Михайленко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме: наведено експериментальні дані щодо вибору гелеутворювача та нейтралізатора при розробці м'якої лікарської форми у вигляді гелю для лікування артритів та артрозів.

Ключові слова: гель, гелеутворювач, артрит, артроз, отрута бджолина.

Вступ. Артрит, артроз – всі ці недуги є лідерами серед захворювань суглобів, хрящів та кісток.

Артрит – це запалення суглоба, а артроз – це дистрофічне захворювання суглобів, при якому первинним патологічним процесом є руйнування хрящів суглоба, до якого пізніше приєднується запалення.

Ці хвороби становлять значну соціальну проблему, адже мають хронічний перебіг і часто призводять до тимчасової або стійкої втрати працездатності. Статистичні дані свідчать, що ці захворювання трапляються приблизно в 90 % населення.

Для лікування наведеної патології на фармацевтичному ринку України представлені десятки найменувань нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ), механізм дії яких полягає в інгібуванні синтезу циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2) [1, 3].

Лікування цих захворювань потребує тривалого, часом довічного застосування препаратів, що пов'язано з розвитком таких значних побічних ефектів, як гастропатія, невропатичний синдром, вплив на функцію тромбоцитів, гепатотоксичність та гематотоксичність.

Схема лікування, яку призначають лікарі, поєднує застосування різних лікарських форм: ін'єкційні лікарські форми, таблетки, супозиторії, мазі, гелі [2, 8].

Гелі є найдоцільнішими лікарськими формами для лікування артритів та артрозів завдяки ряду переваг: до складу гелів можливо ввести різні гідрофільні та ліпофільні біологічно активні речовини, регулювати склад допоміжних компонентів за рахунок основи; забезпечувати потенційну дію лікарських речовин та розробляти комбіновані препарати, що одночасно впливають на основні фактори патогенезу цих захворювань.

Утворення гелю можливе завдяки використанню гелеутворювачів, здатних до формуван-

ня сітчастої структури по всьому об'єму лікарської форми. Процес гелеутворення пов'язаний з виникненням локальних зв'язків між окремими молекулами або між надмолекулярними структурами гелеутворювача [4, 5, 10].

Гелеутворювачі – речовини, розчинення яких у певному розчиннику (найчастіше в воді) приводить до утворення гелеподібної маси (основи), яка повинна забезпечувати певні структурно-механічні реологічні властивості, не проявляти подразнювальної дії, легко наноситися на шкіру, забезпечувати рівномірний розподіл, повноту і швидкість вивільнення діючих речовин [6, 9].

Першим етапом нашої роботи був вибір гелеутворювача. Було виготовлено зразки гелевих основ із використанням гелеутворювачів різного походження, а саме: синтетичних – карбополів марки Ultrez-10 NF та марки 980 NF, напівсинтетичних – гідроксіетилцелюлоза та природних – ксантанова камедь в різних концентраціях. Їх склад наведено в таблиці 1.

Показники структурної в'язкості гелевих основ із карбополами залежать від природи нейтралізатора. Відомо, що найбільш в'язкі системи утворюються при використанні розчину натрію гідроксиду, найменш в'язкі – розчину аміаку, проміжне значення має розчин калію гідроксиду [7].

При розробці препаратів, у яких рН може бути від 5,5 до 8,5, при кислих та дуже лужних значеннях рН характеристики гелевих основ дуже низькі. Це пов'язано з механізмом нейтралізації: при додаванні до карбополів нейтралізуючих агентів утворюються дисоціюючі солі кислоти акрилової, в результаті чого збільшується електростатичне відштовхування однойменних зарядів. Це призводить до розгортання полііонів і, як наслідок, до збільшення в'язкості основи.

Після нейтралізації усіх карбоксильних груп подальше підвищення рН системи призводить до концентрації протиіонів, що викликає посилен-

Таблиця 1. Склад досліджуваних зразків гелевих основ

| | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Карбопол марки <i>Ultrez 10NF</i> Розчин калію гідроксиду 10 % до рН 6,5 Вода очищена | Зразок 1 | Зразок 2 | Зразок 3 | Зразок 4 |
| | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| Карбопол 980 Розчин калію гідроксиду 10 % до рН 6,5 Вода очищена | Зразок 5 | Зразок 6 | Зразок 7 | Зразок 8 |
| | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| Гідроксіетилцелюлоза Вода очищена | Зразок 9 | Зразок 10 | Зразок 11 | Зразок 12 |
| | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| | 99,5 | 99,0 | 98,5 | 98,0 |
| Ксантанова камедь Вода очищена | Зразок 13 | Зразок 14 | Зразок 15 | Зразок 16 |
| | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| | 99,5 | 99,0 | 98,5 | 98,0 |

ня екранування фіксованих зарядів полііонів, наслідком цього є часткове згортання макромолекул і, відповідно, зниження в'язкості гелю.

Як видно з рисунка 1, при використанні гідроксидів натрію і калію крива залежності структурної в'язкості від рН має інший характер, ніж у

випадку розчину аміаку: ділянка кривої після досягнення максимуму у даному випадку розташовується більш круто, що відповідає більш різкому падінню структурної в'язкості, на відміну від гелевих систем, отриманих із використанням гідроксидів лужних металів.

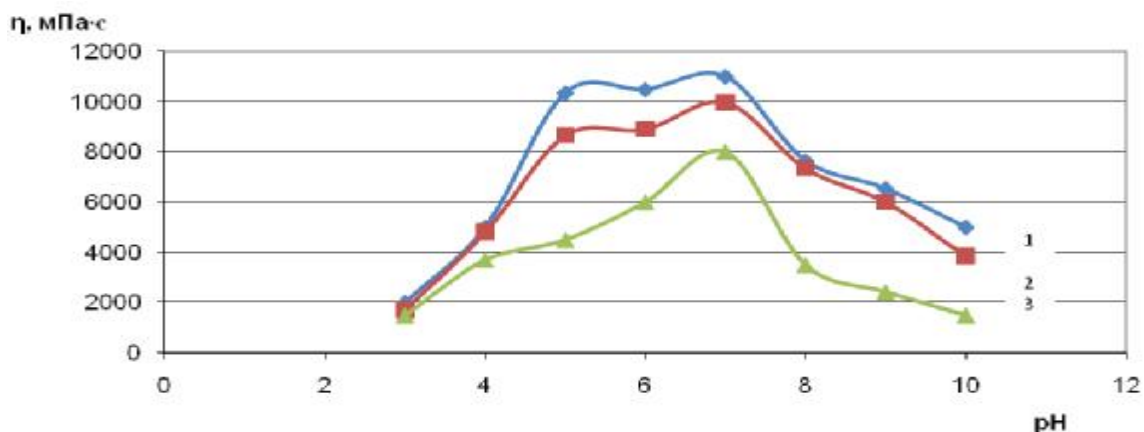


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості гелевих основ карбополу марки *Ultrez 10 NF* від типу нейтралізуючого агента: 1 – натрію гідроксид; 2 – калію гідроксид; 3 – амонію гідроксид.

У випадку використання натрію і калію гідроксидів відрізок кривої, що відповідає зростаючим значенням в'язкості, має пологіший нахил: досягнення максимуму структурної в'язкості відбувається в ширшому діапазоні значень рН – від 5,0 до 8,0. Однак є дані, що гелі на основі карбополу з використанням амінів можуть призвести до алергічних реакцій, а також проявляти канцерогенну дію. Порівняльний аналіз залежності структурної в'язкості від рН при використанні як нейтралізуючих агентів натрію гідроксиду і калію гідроксиду показав, що дані речовини мають приблизно однаковий вплив на здатність згущувати даний полімер.

З метою вибору раціонального нейтралізатора було проведено фармакологічні досліджен-

ня на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Л. В. Яковлевої.

У результаті проведених досліджень встановлено необхідність виключення амонію та натрію гідроксиду, оскільки розчин калію гідроксиду 10 % зменшує поріг больової чутливості на відміну від розчинів аміаку 10 % та натрію гідроксиду 10 %, оскільки при надходженні іонів K^+ до осередку патології вони сприяють відновленню рівня K^+ всередині клітини, що призводить до стабілізації мембран клітин та зниження об'єму міжклітинної рідини та набряку, що знижує тиск на нервові закінчення та перешкоджає виникненню больових імпульсів у ноцицептивній системі (рис. 2).

Анальгетична активність, %

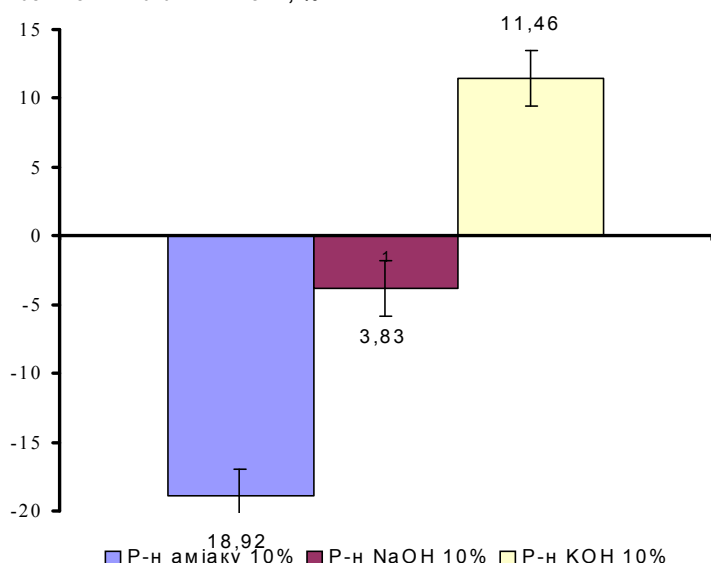


Рис. 2. Вибір нейтралізатора основи на моделі центрального болю – термоподразнення хвоста у щурів.

З літературних даних відомо, що структурна в'язкість гелевих систем збільшується з ростом концентрації гелеутворювача. У наших дослідженнях при незначних концентраціях гелеутворювачів (до 0,5 %) одержані гелі мали рідку консистенцію і погано фіксувались на поверхні шкіри, а гелі з концентрацією гелеутворювача більше 1 % були надто густими, що ускладнювало їх гомогенізацію та подальше застосування. Найбільш раціональним є використання гелеутворювачів у концентрації 1 %. Але гелеутворення ксантанової камеді та гідроксіетилцелюлози досягаються лише при концентрації 2,0 – 2,5% і для повного їх диспергування необхідно

витратити від 1 до 2 год, а значить технологічний процес буде економічно не вигідним. Отже, для створення гелевої основи ми обрали карбопол марки Ultrez-10 NF з концентрацією 1 %, оскільки його перевагою був мінімальний час (10 хв), затрачений на його диспергування у воді, порівняно з іншими гелеутворювачами.

Тому подальші дослідження були спрямовані на більш детальне обґрунтування вибору концентрації обраного карбополу марки Ultrez-10 NF (0,5, 1,0, 1,5 %), нейтралізованого розчином калію гідроксиду 10 % до рН 6,5 при температурі 34 °С (передбачувана температура при нанесенні на шкіру) (рис. 3).

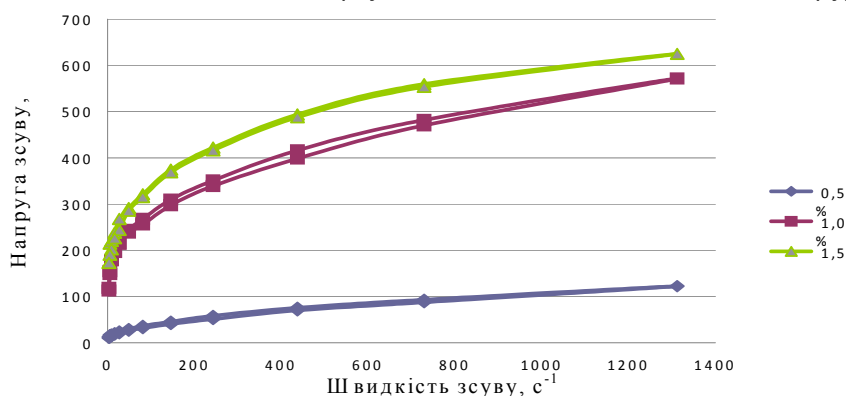


Рис. 3. Залежність напруги зсуву від градієнта швидкості зсуву гелю карбополу марки Ultrez – 10 NF різної концентрації (0,5, 1,0, 1,5 %) при температурі 34 °С.

У результаті проведених реологічних досліджень з концентрацією карбополу 1 % встановлено, що в граничних ділянках швидкості зсуву спостерігається стабільна поведінка та повне відновлення коагуляційної структури на відміну від інших концентрацій (0,5 та 1,5 %).

Таким чином, доцільним є використання як гелеутворювача карбополу марки Ultrez 10 NF у концентрації 1 %, що свідчить про спроможність

розріджуватись при нанесенні на шкірний покрив, добре наноситись та здатність до екструзії з туб.

Висновки. На підставі фізико-хімічних експериментальних досліджень обґрунтовано тип основи – карбопол марки Ultres-10 NF у кількості 1%, який забезпечує утворення стабільного гелю.

Після проведення фармакологічних досліджень доведено, що використання нейтралізаторів різних типів призводить до отримання

гелів з різною активністю, обґрунтовано доцільність використання нейтралізатора розчин КОН 10% (1 мл) до рН 6,5.

У результаті вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей встановлено

доцільність використання гелеутворювача та нейтралізатора, що забезпечують отримання стабільної системи протягом передбачуваного терміну зберігання з необхідними споживчими властивостями.

Література

1. Багірова Г. Г. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите) / Г. Г. Багірова, Н. А. Барсукова, Т. С. Воеводина // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 14, № 25. – С. 1805–1809.
2. Бадокин В. В. Медикаментозная терапия первичного (идиопатического) остеоартроза / В. В. Бадокин // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 243–245.
3. Балабанова Р. М. Нимесулид – начало эпохи селективных ингибиторов ЦОГ-2 / Р. М. Балабанова, Д. В. Горячев // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 23. – С. 1331–1332.
4. Безуглая Е. П. Основы фармацевтической разработки, стандартизации и технологии лекарственных препаратов в форме гелей на основе карбополов / Е. П. Безуглая, Н. В. Воловик, Н. А. Ляпунов // Достижения та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : матеріали VI Нац. з'їзду фармац. України, м. Харків, 28–30 верес. 2005 р. – Х., 2005. – С. 319–320.
5. Ляпунов Н. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. А. Лысокобылка // Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 23–29.
6. Gunngor S. In vitro release studies on topical gel formulations of nimesulide / S. Gungor, N. Bergisadi // Fie Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 155–156.
7. Hackley V. A. Guide to Rheological Nomenclature: Measurements in Ceramic Particulate Systems / V. A. Hackley, C. F. Ferraris // NIST Special Publication 946. – Washington, 2001. – 35 p.
8. Mitchell Jane A. Warner. COX isoforms in the cardiovascular system: understating the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs / Jane A. Mitchell, D. Timothy // Nature Reviews. Drugs Discovery. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 75–85.
9. Ofner C. M. Gels and jellies / C. M. Ofner, C. M. Klech-Gelotte // Encyclopedia of Pharmaceutical Tehnology / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. – 2nd ed. – New York; Basel : Marsel Dekker, 2002. – Vol. 2. – P. 1327–1344.
10. Welin-Berger R. In vitro permeation profile of anaesthetic compound from topical formulations with different rheological behaviour – verified by in vivo efficacy data / R. Welin-Berger, J. Neelissen, B. Bergenstahl // Eurup. J. of Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 229–236.

ВЫБОР ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ И НЕЙТРАЛИЗАТОРА В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОВ И АРТРОЗОВ

В. В. Михайленко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены экспериментальные данные относительно выбора гелеобразователя и нейтралізатора при разработке мягкой лекарственной формы в виде геля для лечения артритов и артрозов.

Ключевые слова: гель, гелеобразователь, артрит, артроз, яд пчелиный.

THE CHOICE OF GEL-FORMING AND NEUTRALIZING AGENTS IN THE PROCESS OF CREATION OF GEL FOR TREATMENT OF ARTHRITIS AND ARTHROSIS

V. V. Mykhailenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the choice of gel-forming and neutralizing agents while creation a soft medicinal form as gel for treatment of arthritis and arthrosis is presented in the article.

Key words: gel, gel-forming agent, arthritis, arthrosis, bee venom.