

Обґрунтування складу мазі для лікування уражень шкіри при цукровому діабеті

С.П.Кустова, М.О.Бойко

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України»
Харків, Україна

Представлено результати досліджень зі створення мазі на основі вітчизняної оригінальної субстанції фенсукциналу для лікування уражень шкіри за умов цукрового діабету. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад мазі фенсукциналу, запропоновано оптимальні співвідношення та концентрації емульгаторів, гідрофільного розчинника в емульсійній носії типу олія/вода.

Ключові слова: фенсукцинал, допоміжні речовини, мазь.

ВСТУП

Сьогодні описано більше 30 видів уражень шкіри, які є передумовою цукрового діабету (ЦД) або розвиваються на тлі маніфестного захворювання. При всіх пошкодженнях шкіри за умов ЦД незалежно від патогенезу спостерігається сухість шкіри, глибокі і болючі тріщини, гіперкератоз або виразки, формування останніх часто пов'язано зі зниженням порогу больової чутливості. Приблизно до 30% пацієнтів із ЦД мають ураження шкіри, оскільки вони доступні візуальній оцінці, то першими сигналізують про небезпеку. Неодмінною умовою терапії діабетичних пошкоджень шкіри є наполегливі, багатомісячні, безперервні лікувальні заходи, що складаються з консервативного патогенетичного і місцевого лікування [4, 7]. Останньому відводиться важливе значення, але при цьому постає питання правильного вибору топічного лікарського засобу, дефіцит яких спостерігається на фармацевтичному ринку України.

За кордоном для лікування уражень шкіри при ЦД активно досліджуються топічні фор-

ми антидіабетичних препаратів, застосування яких вважається патогенетично обґрунтованим [14]. У нашій країні подібні розробки не проводяться.

У Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України» протягом останніх років вивчається оригінальна сполука – похідне янтарної кислоти (фенсукцинал), яка має антидіабетичну дію, а також виразний антиоксидантний та антиатерогенний ефекти [9]. Враховуючи той факт, що оксидативний стрес лежить в основі патофізіологічних механізмів розвитку діабетичних ускладнень та є основним чинником порушень репаративних процесів [10], нами було поставлено завдання щодо розробки топічного засобу фенсукциналу для лікування уражень шкіри за умов ЦД.

Метою дослідження було обґрунтувати склад мазі на основі оригінальної сполуки фенсукциналу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були субстанція в-фенілетиламіду о-оксисукцинілової кислоти (фенсукцинал), найбільш поширені в технології допоміжні речовини та зразки емульсій, виготовлені класичним способом та методом інверсії фаз, у яких варіювали концентрацію, співвідношення та види емульгаторів [13].

Для обґрунтування складу мазі фенсукциналу проводили вивчення розчинності субстанції згідно з Державною Фармакопеєю України вид. 1, п. 1.4 [5], а також здійснювали визначення реологічних параметрів, термічної та колоїдної стабільності емульсійних основ.

Структурно-механічні властивості вивчали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Rheotest-2» (Німеччина) за відомою методикою, обробку результатів дослід-

ТАБЛИЦЯ 1

Склад модельних емульсій (%)

Модельна емульсія	Твін-80	МГД (МСТ)	Емульгатор №1	Натрію лаурилсульфат	Карбо пол-940	Розчин аміаку	Масло вазелінове	Гліцерин	Вода очищена
1	0,25	7,75	—	—	—	—			
2	0,50	7,50	—	—	—	—			
3	0,75	7,25	—	—	—	—			
4	1,0	7,0	—	—	—	—			
5	2,0	6,0	—	—	—	—			
6	3,0	5,0	—	—	—	—			
7	4,0	4,0	—	—	—	—			
8	5,0	3,0	—	—	—	—			
9	6,0	2,0	—	—	—	—			
10	7,0	1,0	—	—	—	—			до
11	—	—	8,0	—	—	—	20,0	20,0	
12	—	—	8,0	1,0	—	—			100,0
13	—	—	7,0	1,0	—	—			
14	—	—	6,0	2,0	—	—			
15	—	—	5,0	3,0	—	—			
16	—	—	4,0	4,0	—	—			
17	—	—	3,0	5,0	—	—			
18	—	—	2,0	6,0	—	—			
19	—	—	1,0	7,0	—	—			
20	—	—	8,0		0,1	0,28			
21	—	—	7,0		0,1	0,28			
22	—	—	6,0		0,2	0,32			
23	—	—	5,0		0,3	0,44			
24	—	—	4,0		0,4	0,52			
25	—	—	3,0		0,5	0,60			
26	—	—	2,0		0,6	0,68			
27	—	—	1,0		0,7	0,76			

жень здійснювали за допомогою програмного комплексу «Реологія» [8].

Для визначення термостабільності пробірку з 8-10 мл зразків мазі поміщали в термостат з температурою $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ на 7 діб. Після цього пробірки зі зразками переносили на 7 діб у холодильник з температурою $6 \pm 2^\circ\text{C}$ і потім протягом 3 діб витримували при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним [12].

Колоїдну стабільність визначали методом центрифугування. Зразки мазей центрифугували на центрифугі лабораторній ОПН-8 при 6000 об./хв. протягом 5 хв. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розробці оптимального складу топічного засобу фенсукциналу необхідно було врахувати, що субстанція препарату є малорозчинною речовиною і за даними попередніх токсикологічних випробувань не здатна проходити крізь непошкоджену шкіру [6].

Отже, необхідно було вибрати розчинник основної діючої речовини мазі, під час роботи встановлено, що найбільш прийнятними розчинниками фенсукциналу є диметилформамід та диметилсульфоксид (ДМСО). Але враховуючи те, що ДМСО самостійно або в якості промотору активних субстанцій, саме малорозчинних, з успіхом використовується в медичній практиці, віддали перевагу цьому розчиннику [13]. Ро-

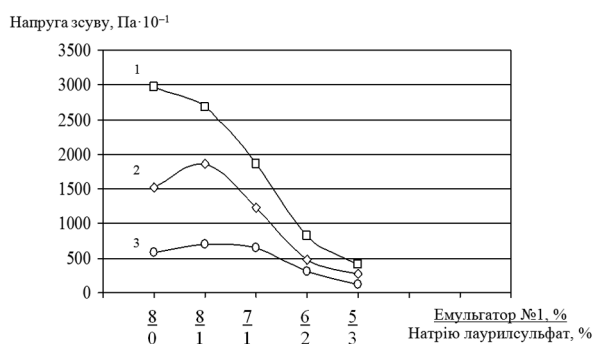


Рис. 1. Залежність напруги зсуву модельних емульсій від співвідношення концентрацій емульгатора №1 та натрію лаурилсульфату при швидкостях зсуву 9 c^{-1} (1), $145,8 \text{ c}^{-1}$ (2) та 729 c^{-1} (3) при температурі 20°C .

бочим розчином основної діючої речовини для отримання мазі запропоновано розчин фенсукциналу в ДМСО у співвідношенні (1:5).

Наступним етапом досліджень був вибір оптимального типу основи м'якого засобу (МЗ) та її базових компонентів. Мазь фенсукциналу пропонується для профілактики та лікування уражень шкіри за умов ЦД, клінічний перебіг яких можна порівняти до протікання ранового процесу, що знаходиться на другій та третій фазах загоювання. Топічні препарати, що можуть позитивно впливати на перебіг цього патологічного стану, повинні мати за носіїв гідрофільні (гелі) та комбіновані гідрофільно-ліпофільні (емульсійні типу олія/вода й вода/олія, абсорбційні гідрофільні й гідрофобні) основи. Від інших носіїв їх відрізняє здатність легко вивільняти нерозчинні лікарські речовини. За швидкістю вивільнення та всмоктування гелеві основи й емульсії типу олія/вода вважаються більш ефективними і перспективними [13]. Але застосування гелевої основи в МЗ фенсукциналу робить неможливим той факт, що додавання робочого розчину діючої речовини

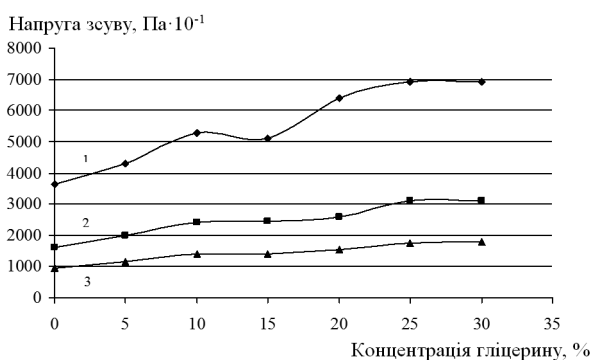


Рис. 3. Реограми плинку модельних зразків з різним вмістом гліцерину при швидкостях зсуву $18,6 \text{ c}^{-1}$ (1), $46,5 \text{ c}^{-1}$ (2), 93 c^{-1} (3).

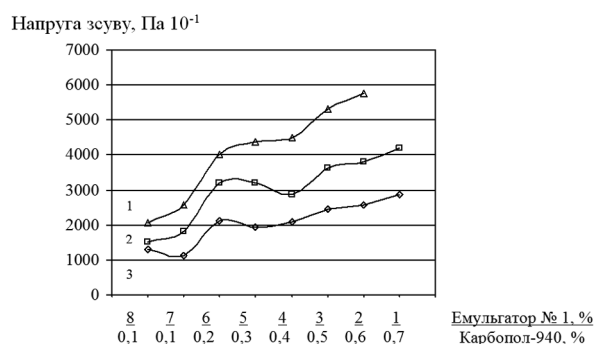


Рис. 2. Залежність напруги зсуву модельних емульсій від співвідношення концентрацій емульгатора №1 та карбополу-940 при швидкостях зсуву 9 c^{-1} (1), $48,6 \text{ c}^{-1}$ (2) та $145,8 \text{ c}^{-1}$ (3) при температурі 20°C .

до будь-якого носія гідрофільного гелю призводить до викристалізування фенсукциналу.

У зв'язку із цим як основу мазі фенсукциналу краще розглядати дифільні емульсійні системи типу олія/вода, де у ролі олійної фази було обрано мінеральне (вазелинове) масло, що обумовлено його сумісністю з усіма типами емульгаторів. Масло вазелинове має здатність переносити біологічно активні речовини крізь ліпідний бар'єр шкіри, сприяє утворенню на її поверхні напівпроникної плівки, яка перешкоджає втраті вологи та надає можливість клітинам швидко поновити захисні функції. Літературні дані свідчать, що 20% — це оптимальний вміст олії в емульсійних системах топічного призначення [11]. Таку концентрацію олійної фази застосовано нами при отриманні МЗ фенсукциналу.

При розробці складу мазі фенсукциналу були проведені експериментальні дослідження щодо вибору виду та кількості емульгаторів, а також визначення впливу останніх на її стабільність. Для стабілізації емульсій типу олія/вода зазвичай використовують комбінацію емульгаторів, варіювання їх співвідношення дає можливість отримати МЗ з оптимальними значеннями реопараметрів. Як структуроутворюючі компоненти при виготовленні серій модельних систем (склад наведено в табл. 1) застосовували емульгатори типу олія/вода — неіоногенні (твін-80) та іоногенні (натрію лаурилсульфат), типу вода/олія — моногліцериди дистильовані (МГД) та моностеарат гліцерину (МСГ), а також комплексний емульгатор №1 [13]. Але надлишкова кількість емульгаторів у топічних препаратах здатна призводити до подразнення і пересушування шкіри, тому проведено серію досліджень емульгелевих модельних основ, де в якості додаткового загущувача використовували карбопол 940.

При візуальному спостереженні відмічали, що дослідні зразки №1-27 – маси білого кольору. В емульсійних системах №1-5 спостерігається рідка консистенція. Модельні емульсії №6-10, виготовлені з більш високими концентраціями (3-7%) твіну-80 та відповідним вмістом емульгаторів МГД (МСГ), а також зразки №16-19 з концентрацією емульгатора №1 менше 5% одразу після приготування або протягом доби виявлялися нестабільними і піддавалися розшаруванню. Емульсії №11-15 з вмістом емульгатора №1 від 5% до 8% і концентрацією натрію лаурилсульфату (3-0%), а також зразки №20-27, що мали додатково карбопол-940 від 0,1% до 0,7%, були колоїдно- та термостабільними.

Враховуючи вищенаведене, реологічні дослідження проводили на модельних системах задовільної якості, їх результати наведені на рис. 1, 2.

Як видно, значне підвищення структурної в'язкості спостерігається в модельних емульсіях зі збільшенням у складі концентрації емульгатора №1 і зменшенням вмісту натрію лаурилсульфату (рис. 1). Подібну картину відмічали також при підвищенні вмісту карбополу-940 від 0,1% до 0,5% (рис. 2). Отримані залежності нелінійні, що відповідає неньютонівському типу плинності мазевих основ. Оптимальні структурно-механічні параметри мають зразки №11, 12, 25.

На підставі проведених реологічних досліджень для виготовлення мазі фенсукциналу були відібрані емульсійні основи з 8% емульгатора №1, його комбінацію з 1% натрію лаурилсульфату та емульгелева з вмістом 3% емульгатора №1 і 0,5% карбополу-940. Але за допомогою фармакологічного скринінгу обґрунтовано отримання МЗ фенсукциналу на емульсійній основі без карбомеру, який проявив найкращий терапевтичний ефект [2]. На підтвердження застосування основи з додаванням емульгатора першого роду натрію лаурилсульфату нами проводилися біофармацевтичні випробування, які довели, що його використання забезпечує більш інтенсивне вивільнення основної діючої речовини [1].

Паралельно реологічно досліджували концентрацію ще одного, окрім води, гідрофільного компонента МЗ фенсукциналу – гліцерину, унікальні біологічні та технологічні властивості якого дозволяють нам розглядати його із цією метою [11]. Модельні емульсії виготовляли однакового складу (масло вазелінове – 20%, емульгатор №1 – 8%, натрію лаурилсульфат – 1%, вода очищена до 100%), лише змінювали концентрацію гліцерину від 0% до 30% (рис. 3).

Як видно з побудованих кривих (рис. 3), значення реопараметрів модельних зразків зростають прямо пропорційно підвищенню вмісту гліцерину. Найоптимальнішою концентрацією гліцерину в емульсійному носії мазі фенсукциналу є 20%, оскільки структурна в'язкість зразка з таким вмістом розчинника забезпечує задовільні споживчі та технологічні властивості МЗ.

При вивченні біологічної активності МЗ фенсукциналу встановлено оптимальну концентрацію основної діючої речовини, вона складає 1% [2], верифікована мікробіологічна чистота мазі фенсукциналу дозволяє не включати додатково до складу антимікробний консервант [3].

Таким чином, на підставі проведених досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад мазі на основі вітчизняної оригінальної субстанції фенсукциналу для лікування уражень шкіри за умов ЦД.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що оптимальним розчинником фенсукциналу у складі мазі є диметилсульфоксид, концентрація якого складає 5%.

2. В якості фармакологічно прийнятної носія мазі фенсукциналу було обрано емульсію типу олія/вода. Досліджено структурно-механічні властивості модельних емульсій першого роду на основі масла вазелінового з різними емульгаторами. Встановлено тип та оптимальне співвідношення емульгаторів для стабілізації емульсійної основи мазі фенсукциналу. Найбільшу в'язкість серед комбінацій емульгаторів має емульсія, яка містить 8% емульгатора №1 та 1% натрію лаурилсульфату. Саме цей комплекс емульгаторів було нами застосовано при розробці мазі.

3. Обґрунтовано додавання до гідрофільної фази емульсії типу олія/вода гліцерину, реологічними дослідженнями встановлено його концентрацію у складі мазі фенсукциналу – 20%.

4. За результатами проведених досліджень запропоновано оптимальний склад мазі на основі фенсукциналу для лікування уражень шкіри за умов цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біофармацевтичні дослідження мазі фенсукциналу [Текст] / М.О.Бойко, Є.В.Гладух, С.П.Кустова [та ін.] // Укр. журн. клініч. та лаборатор. медицини. – 2010. – №3. – С. 65-67.
2. Бойко М.О. Роль допоміжних речовин в досягненні біологічної активності м'якої лікарської форми фенсукциналу [Текст] / М.О.Бойко, О.І.Гладких,

- С.П.Кустова // Фармацевтич. журн. — 2010. — №2. — С. 66-69.
3. Бойко М.О. Оцінка мікробіологічної чистоти м'якої лікарської форми фенсукцинала [Текст] / М.О.Бойко, О.П.Стрілець, С.П.Кустова // Запорозький медичинський журнал. — 2009. — Т.11, №3. — С. 74-77.
 4. Галникіна С.О. Ураження шкіри як маркер ендокринної патології [Текст] / С.О.Галникіна // Ліки України. — 2009. — №1 (127). — С. 64-67.
 5. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
 6. Особливості змін функціонально-метаболічних параметрів у щурів за умов інгаляційного впливу антидіабетичного засобу фенсукцинала [Текст] / М.Я.Кудря, І.А.Палагіна, Ф.А.Колодуб [та ін.] // Пробл. ендокрин. патології. — 2005. — №3. — С. 63-71.
 7. Паньків В.І. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією [Текст] / В.І.Паньків // Ендокринологія. — 2007. — Т.12 (дод.). — С. 207.
 8. Половко Н.П. Вивчення реологічних властивостей гелю з біфоназолом [Текст] / Н.П.Половко // Фармацевтич. журн. — 2010. — №2. — С. 70-72.
 9. Пат. 37895А UA, МПК 7 А61J 3/10, А61К 31/165. Засіб для профілактики і лікування діабетичних мікроангіопатій [Текст] / В.В.Полторах, Н.І.Горбенко, Л.П.Пивоваревич [та ін.] (UA); заявник і патенто власник Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України (UA). — №200042456; заявл. 28.04.00; опубл. 15.05.01, Бюл. №4. — 5 с.
 10. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета [Текст] / М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанова // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т.46, №6. — С. 29-34.
 11. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) [Текст] / О.А.Семкина, М.А.Джавхян, Т.А.Левчук [и др.] // Хим.-фарм. журн. — 2005. — Т.39, №9. — С. 45-48.
 12. Коллоидная устойчивость и структурно-механические свойства эмульсионных мазей [Текст] / Е.В.Фомина, Т.Х.Чибиляев, В.А.Вайнштейн, С.М.Сапожникова // Фармация. — 1998. — №2. — С. 22-24.
 13. Фармацевтические и биологические аспекты мазей [Текст] / И.М.Перцев, А.М.Котенко, О.В.Чуешов, Е.Л.Халева. — Х.: Изд-во НфаУ, 2003. — 288 с.
 14. Пат. 2809310 FR, МПК 7 А61К 31/13. Utilisation de derives de biguanide pour fabriquer un medicament agent un effect cicatrisant [Electronic resource] / P.J.P.Potier, N.A.Sasaki, M.C.Iachab [et al.] (FR); заявник і патенто власник Centre nat. de la Recherche scientifique CNRS (FR). — №20000006798; заявл. 26.05.00; опубл. 30.11.01. — Режим доступу: www. er. espacenet. com.

С.П.Кустова, М.А.Бойко. Обоснование состава мази для лечения поражений кожи при сахарном диабете. Харьков, Украина.

Ключевые слова: фенсукцинал, вспомогательные вещества, мазь.

Представлены результаты исследований создания мази на основе отечественной оригинальной субстанции фенсукцинала для лечения поражений кожи при сахарном диабете. Теоретически и экспериментально обоснован состав мази фенсукцинала, предложены оптимальные соотношения и концентрации эмульгаторов, гидрофильного растворителя в эмульсионном носителе типа масло/вода.

S.P.Kustova, M.A.Boyko. The ground of the ointment composition for treatment of diabetic skin damages. Kharkiv, Ukraine.

Key words: phensuccinal, auxiliary substances, ointment.

The results of studying of the development of the ointment based on the original medicinal substance phensuccinal for treatment of diabetic skin damages have been given. The composition of phensuccinal ointment has been theoretically and experimentally grounded, the ratio and concentrations of the emulsifiers, non-aqueous solvent in the oil-in-water emulsion base have been proposed.

Надійшла до редакції 27.03.2011 р.