

## Термогравіметричне дослідження нового лікарського засобу для лікування діабетичних виразок

С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет  
Харків, Україна

У статті наведені дані термогравіметричного аналізу діючих та допоміжних речовин, які входять до складу гелю «Тіалан». Встановлено, що до складу нового препарату входять різні за своїми фізико-хімічними властивостями речовини. Визначені оптимальні температурні режими технологічного процесу виробництва гелю.

**Ключові слова:** цукровий діабет, тіоктова кислота, алантоїн, термогравіметричний аналіз.

### ВСТУП

Серед хронічних ускладнень цукрового діабету (ЦД) найбільш поширеними є діабетичні виразки (ДВ). Приблизно третина госпіталізацій хворих на ЦД пов'язана саме із цим ускладненням. Проблеми з ногами спостерігаються у чотирьох мільйонів діабетиків. Ушкодження кінцівок відбувається із-за нейропатії або поганого кровопостачання, ускладнюється тяжкими інфекціями або навіть смертю тканин, що вимагає ампутації [7, 8, 9, 14, 16].

Арсенал препаратів для лікування ДВ досить обмежений, а наявні парентеральні та пероральні лікарські засоби представлені в основному лікарськими препаратами закордонного виробництва, вітчизняні ж засоби місцевої дії практично відсутні.

На сьогоднішній день комплексних препаратів, які містять водночас тіоктову кислоту та алантоїн в одній лікарській формі для зовнішнього застосування, в Україні не зареєстровано і не випускається. Вищенаведені дані явилися обґрунтуванням безумовної актуальності створення нового комбінованого препарату.

У попередніх дослідженнях нами обґрунтовано склад та технологію нового лікарського засобу місцевої дії «Тіалан» у формі гелю на основі тіоктової кислоти та алантоїну [5, 6].

Метою дослідження було проведення термогравіметричного аналізу діючих та допоміжних речовин і гелю «Тіалан» для лікування діабетичних виразок.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були: активні речовини — тіоктова кислота і алантоїн, а також допоміжні речовини — консервант натрію бензоат, гелева основа (карбомер та трометамол) та зразок готового лікарського засобу гелю «Тіалан» [3, 4].

Дериватографічний аналіз речовин проводили за методикою ДФУ, доп. 1, п. 2.2.34 на дериватографі Q-1500D з платино-платинородієвою термopарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 23°C до 250°C у повітряному середовищі зі швидкістю нагріву 2,5°C у хвилину та з подальшим прокалюванням тиглів до температури  $t=500^\circ\text{C}$  [2].

Прилад одночасно записував криві T — зміну температури, TG — зміну маси, DTG — диференційну криву зміни маси, DTA — диференційну криву нагрівання [9, 12].

Для отримання дериватограм було обрано наступні умови: середня маса наважки зразків складала від 0,2 до 0,5 г, температурний інтервал — від 20°C до 500°C, швидкість нагрівання — 2,5°C/хв., чутливість зйомки для кривої TG складала 2 мг/поділ., DTG — 200 мкВ, DTA — 200 мкВ, швидкість руху паперу — 5 мм/хв.. [2].

При оцінці нових антибактеріальних речовин, а також при вивченні антибіотикостійкості штамів використовувалися наступні критерії:

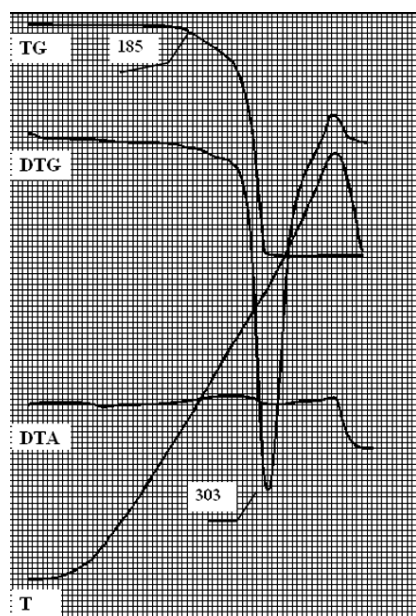


Рис. 1. Дериватограма тіоктової кислоти.

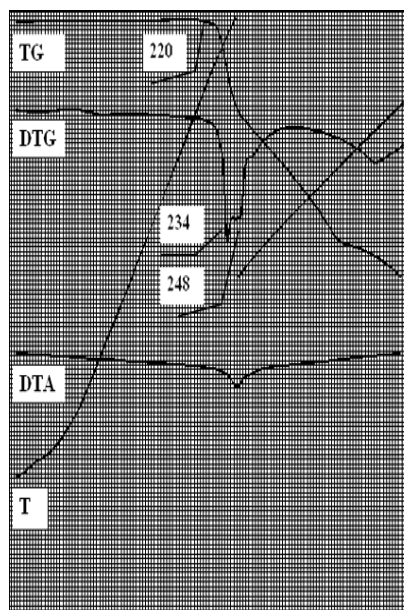


Рис. 2. Дериватограма алантоїну.

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів біля лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що мікроорганізм нечутливий до внесених в лунку зразків гелів;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до концентрації досліджуваного консерванту;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються як показник чутливості мікроорганізму до зразків гелю, що досліджується;

- зони затримки росту, діаметр яких не перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного лікарського засобу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані термогравіметричного аналізу дослідження зразків наведені на рис. 1, 2, 3, 4, 5.

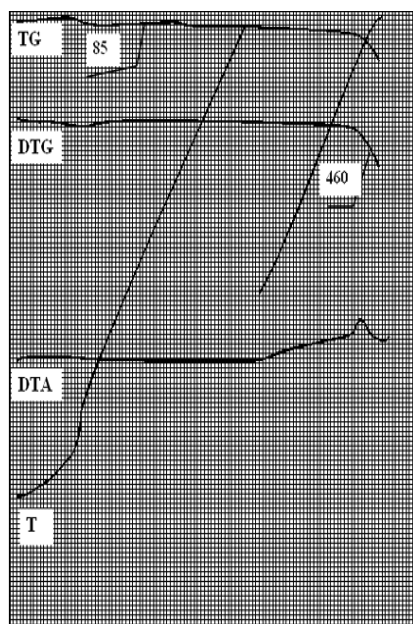


Рис. 3. Дериватограма натрію бензоату.

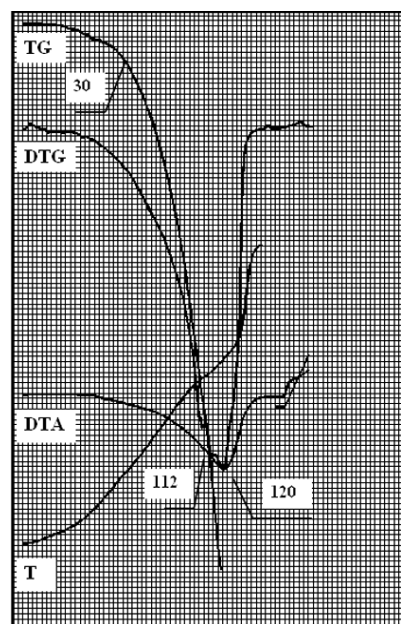


Рис. 4. Дериватограма гелевої основи.

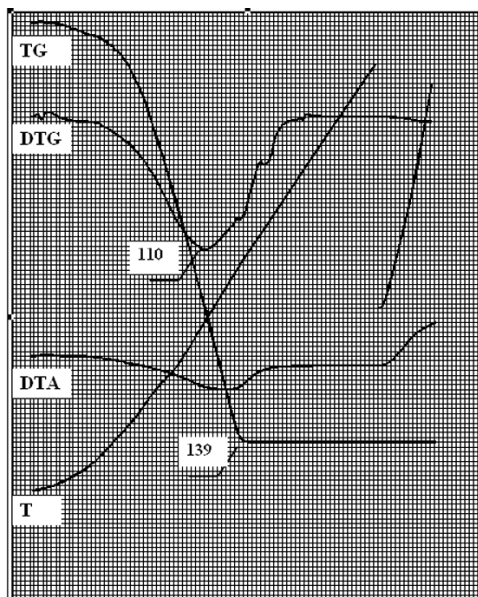


Рис. 5. Дериwатограма гелю «Тіалан».

Отримані дані термічного аналізу зразка субстанції тіоктової кислоти (рис. 1) показують, що речовина до температури 185°C термостабільна, не містить абсорбовану вологу. Термоокислювальна деструкція починає відбуватися при температурі вище 185°C. Максимальна швидкість розпаду субстанції тіоктової кислоти відбувається при температурі 303°C та супроводжується маловираженою ендотермічною реакцією (інтенсивне випаровування).

На рис. 2 наведена дериватограма зразка субстанції алантоїну. З наведеного рисунку видно, що до температури 220°C речовина стабільна. При  $t=234^\circ\text{C}$  спостерігається ендотермічна реакція. Максимальна швидкість розщеплення зразка субстанції алантоїну відбувається при  $t=248^\circ\text{C}$ .

В якості консерванту до складу гелю «Тіалан» нами було додано натрію бензоат. Натрію бензоат (рис. 3) є термостабільною речовиною. До температури 85°C втрата в масі зразку натрію бензоат складає 2% від наважки. Термічних реакцій не спостерігається. При прокалюванні зразку субстанції натрію бензоат до температури 460°C спостерігається екзотермічна реакція.

Аналіз характеру термографічних показників зразка основи нового досліджуваного лікарського засобу, яка складається з допоміжних речовин, що входять до складу гелю, довів, що при температурі 29°C втрата в масі складає 1,2%. Максимальна швидкість розщеплення спостерігається при  $t=110^\circ\text{C}$ . При  $t=120^\circ\text{C}$  яскраво виражена ендотермічна реакція. Втра-

та маси зразка основи гелю при температурі 120°C складає 100%.

У дослідженому зразку гелю «Тіалан» (рис. 5) виділення маси починається з  $t=29^\circ\text{C}$ . Максимальною швидкістю розщеплення при  $t=110^\circ\text{C}$  супроводжується слабо вираженою ендотермічною реакцією. Втрата маси наприкінці процесу складає 87%.

Термічні ефекти зразків мають подібний характер у передбачуваному інтервалі температур, як в індивідуальних речовинах, так і у зразку гелю, тому можна стверджувати про відсутність хімічної взаємодії між компонентами лікарського засобу.

## ВИСНОВКИ

Проведений термогравіметричний аналіз окремих компонентів нового комбінованого лікарського засобу у формі гелю «Тіалан» для лікування діабетичних виразок. Встановлено, що до його складу входять різні за фізико-хімічними властивостями досліджувані речовини.

Досліджено поведінку діючих та допоміжних речовин у широкому діапазоні температур та встановлено, що діючі речовини нового лікарського засобу — тіоктова кислота і алантоїн — є термостабільними речовинами.

Підтверджено відсутність взаємодії між компонентами гелю «Тіалан» для лікування діабетичних виразок.

Отримані дані будуть використані для встановлення температурних режимів технологічного процесу виготовлення гелю «Тіалан».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бахарев И.В. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика / И.В.Бахарев, Ю.А.Редькин // Сахарный диабет. — 2003. — №1. — С. 14-17.
2. Корольов Д.В. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом / Д.В.Ковалев, К.А.Суворов. — СПб: СПбГИ(ТУ). — 2003. — 33 с.
3. Коваленко Св.М. Розробка технології гелю з тіоктовою 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.
4. Коваленко С.М. Обґрунтування вибору консерванту при розробці гелю для лікування діабетичних виразок / С.М.Коваленко, Т.П.Осолодченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2012. — Т. 7, №2. — С. 53-56.
5. Коваленко С.М. Реологічне вивчення комбінованого гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном / С.М.Коваленко, І.І.Баранова // Часопис. — 2012. — №3. — С. 55-60.

6. Коваленко С.М. Експериментальне дослідження з вибору гелеутворювача при розробці засобу для лікування діабетичних виразок / С.М.Коваленко, І.І.Баранова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2012 (10). — №3. — С. 80-82.
7. Коваленко С.М. Експериментальне дослідження специфічної активності гелю «Тіалан» для лікування діабетичних виразок / С.М.Коваленко, Л.М.Малоштан // Вісник фармації. — 2012. — №4 (72). — С. 71-73.
8. Термография: Методические указания по дисциплине «Физико-химические методы исследования» / Л.Н.Пименова. — Томск: Изд-во Томск. архит.-строит. ун-та, 2005. — 19 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 / A.J.M.Boulton // Diabet Metab Res Rev. — 2004. — Vol. 20, №1. — P. 2-3.
11. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. — 3308 p.
12. 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.
13. Ofner Clyde M., Klech-Gelotte Cathy M. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Gels and jellies — 2002. — P. 1327-1344.
14. Huizinga M. Weight-loss pharmacotherapy: a brief review / M.Huizinga // Clinical Diabetes. — 2007. — Vol. 25, №4. — P. 135-140.
15. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P.Zimmet, K.G.M.M.Alberty, J.Shaw // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 782-787.

**С.М.Коваленко. Термогравиметрические исследование нового лекарственного средства для лечения диабетических язв. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** сахарный диабет, тиоктовая кислота, аллантоин, термогравиметрический анализ.

*В статье приведены данные термогравиметрического анализа действующих и вспомогательных веществ, которые входят в состав геля «Тіалан». Установлено, что в состав нового препарата входят разные по своим физико-химическим свойствам вещества. Определены оптимальные температурные режимы технологического процесса производства геля.*

**S.N.Kovalenko Thermogravimetric study of a new drug for the treatment of diabetic ulcers. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** diabetes mellitus, thioctic acid, allantoin, thermogravimetric analysis.

*The article presents the data of thermogravimetric analysis of active substances and excipients, which are in the composition of "Tialan" gel. It was found that the composition of a new drug includes different by their physical and chemical properties substances. The optimum temperatures of the gel manufacture process were determined.*

Надійшла до редакції 14.02.2013 р.