



С.М. Коваленко, І.І. Баранова

Експериментальне дослідження з вибору гелеутворювача при розробці засобу для лікування діабетичних виразок

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: реограма, структурна в'язкість, тіоктова кислота, алантоїн, гель, діабетичні виразки.

Ключевые слова: реограмма, структурная вязкость, тиоктовая кислота, аллантоин, гель, диабетические язвы.

Key words: reograma, structural viscosity, thioctic acid, allantoin, gel, diabetic ulcers.

Вивчено структурно-механічні та фізико-хімічні властивості гелів з тіоктовою кислотою та алантоїном на основі перспективних гелеутворювачів «АМАЗЕ ХТ», «Structure XL», ГЕЦ і карбомера Ultrez-10 NF. Експериментально встановлено, що зразки гелю з карбомером марки Ultrez-10 NF мають найкращі структурно-механічні, фізико-хімічні властивості та споживчі характеристики.

Изучены структурно-механические параметры гелей с тиоктовой кислотой и аллантоином на основе перспективных гелеобразователей «АМАЗЕ ХТ», «Structure XL», ГЕЦ и карбомера Ultrez-10 NF. Экспериментально установлено, что образцы геля с карбомером марки Ultrez-10 NF имеют наилучшие структурно-механические, физико-химические свойства и потребительские характеристики.

The article is devoted to the studying of structurally-mechanical, physical and chemical properties of gels with thioctic acid and allantoin as active ingredients and based on perspective compounds: «АМАЗЕ ХТ», «Structure XL», GEC and carbomer Ultrez-10 NF as gelling agents. It was experimentally founded that samples of the gel with carbomer Ultrez-10 NF possessed the best structurally-mechanical, physical and chemical characteristics and consumer properties.

Проблема лікування діабетичних виразок (ДВ) залишається актуальною у фармації [3,4,6,18]. За деякими даними, при тривалості цукрового діабету (ЦД) понад 20 років вірогідність ураження нижніх кінцівок перевищує 80%, а 40–70% усіх нетравматичних ампутацій проводять у хворих на ЦД, при цьому найближча післяопераційна летальність перевищує 20% [4,5,17]. У 85% випадків ампутаціям передують ДВ [4–6,12,17]. Поширеність ДВ серед хворих ЦД у розвинених країнах складає 4–10%. Тривалий перебіг, високий ступінь інвалідизації та післяопераційної летальності виводять ускладнення ЦД, такі як ДВ, на рівень важливої медико-соціальної проблеми, що вимагає розробки нових ефективних засобів для їх терапії [11,15,17,19].

Отже, для ефективнішого лікування ДВ необхідна комплексна терапія, що має включати як сучасні пероральні, парентеральні лікарські препарати, так і засоби місцевої дії.

Зараз найрозповсюдженішими для лікування цих важких ускладнень ЦД є лікарські препарати з тіоктовою кислотою, однак засоби для зовнішнього застосування з цією речовиною відсутні.

Тому перспективною є розробка лікарських засобів з тіоктовою кислотою м'якої форми випуску (гель) місцевої дії. Для підвищення ефективності гелю обрано додаткову діючу речовину алантоїн, що має репаративну, протизапальну та ранозагоюючу дії. За допомогою біологічних досліджень обрано ефективні концентрації цих речовин, зокрема тіоктової кислоти – 1%, алантоїну – 0,1%.

У попередніх дослідженнях з розробки стабільної гелевої основи проведено комплекс фізико-хімічних досліджень для обрання гелеутворювача та розчинника тіоктової кислоти (пропіленгліколю) [8–11]. У результаті структурно-механічних досліджень на першому етапі в якості гелеутворювача обрано карбомер марки Ultrez-10 NF.

Надалі значний інтерес становило дослідження зразків гелів з тіоктовою кислотою та алантоїном з низкою сучасних гелеутворювачів. Приготовано зразки гелів з модифікованими гелеутворювачами: гідроксипропілованим фосфатом крохмалю під комерційною назвою «Structure XL» (далі «Structure XL») та дигідроксиксантановою камеддю під комерційною назвою «АМАЗЕ ХТ» (далі «АМАЗЕ ХТ») [2], а також з широко використовуваним у фармації гелеутворювачем гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ) [13].

Мета роботи

Вивчення структурно-механічних параметрів гелевих композицій на основі таких гелеутворювачів: ГЕЦ, «Structure XL» та «АМАЗЕ ХТ». Проведення порівняльного аналізу структурно-механічних і фізико-хімічних досліджень зразків гелевих основ з гелеутворювачами карбомером Ultrez-10 NF, ГЕЦ, «Structure XL», «АМАЗЕ ХТ».

Матеріали і методи дослідження

У якості об'єктів 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 Ultrez-10 NF, «АМАЗЕ ХТ», ГЕЦ «Structure XL», трометамол, пропіленгліколь, вода очищена).

Структурно-механічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO з ротаційним шпинделем SC4-21 (США). Структурну в'язкість η (мПа·с) та напруження зсуву τ_r (Па) вимірювали при різних швидкостях зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). З метою об'єктивного оцінювання реопараметрів за даними отриманих значень розраховано коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) та механічної стабільності (МС) зразків

гелів [1,16,18]. Дослідження здійснено при 20 об/хв та при 20°C.

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

Результати та їх обговорення

На даному етапі розроблено зразки гелів з гелеутворювачами «AMAZE XT», «Structure XL» і ГЕЦ (концентрації цих речовин обрано згідно до результатів раніше проведених експериментів) [2]. Необхідно зазначити, що спеціальні умови для приготування гелів не знадобились: у воду очищену додавали обраний гелеутворювач і при середніх оборотах мішалки протягом 20–30 хв отримували однорідну напівпрозору основу, що при додаванні пропіленгліколевого розчину тіоктової кислоти ставала жовтою. Спостережено, що з гелеутворювачем «Structure XL» гелева основа розшарувалась протягом 3 хвилин, тому з подальшого експерименту його виключено.

У ході порівняльного дослідження (з реограмою зразку з карбомером) побудованих реограм (рис. 1) з наведеними гелеутворювачами відзначено, що усі зразки мають неньютонівський тип течії та пластичні властивості: при зниженні напруження зсуву в'язкість поступово відновлюється, це свідчить про певні тиксотропні властивості, що з'явилися за рахунок пропіленгліколю.

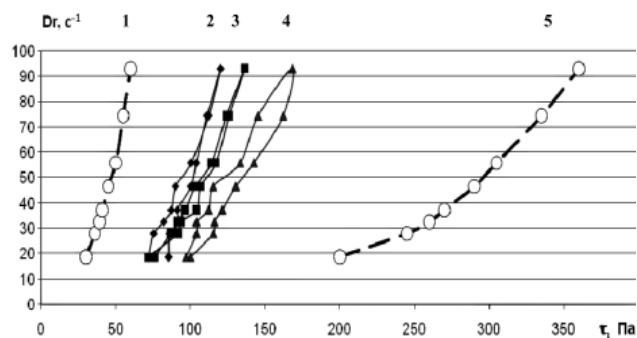


Рис. 1. Реограма зразків гелю з гелеутворювачем: 2 – ГЕЦ; 3 – «AMAZE XT»; 4 – карбомер «Ultrez-10 NF»; 1,5 – межі реологічного оптимуму.

З рис. 1 видно, що всі зразки гелів знаходяться у межах реологічного оптимуму [1], що у подальшому передбачає задовільні технологічні й реологічні показники готового засобу на основі цих речовин. Однак зразки гелю з ГЕЦ мали незадовільні споживчі характеристики, тому з подальших досліджень їх виключено.

Для вибору оптимального гелеутворювача виконано порівняльний аналіз ряду показників гелів (МС та K_d) з карбомером Ultrez-10 NF і «AMAZE XT» (табл. 1).

Як видно з отриманих даних, у обох зразків стабільні та закономірні значення досліджуваних показників. Тобто значення МС було близьким до оптимального (1), що свідчить про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелю та припускає, що ступінь руйнування структурної сітки даних гелів у процесі механічних дій є мінімальним. З аналізу даних видно, що K_d основ значно нижчі, ніж відповідний показник розроблених гелів, що припускає якісніше нанесення розробленого гелю на шкіру при розтиранні, а також забезпечить краще розрідження під час перемішування у реакторі.

Необхідно зазначити, що споживчі характеристики були задовільними в обох випадках. Побудовано також залежність структурної в'язкості зразків досліджуваних гелів від швидкості зсуву (рис. 2).

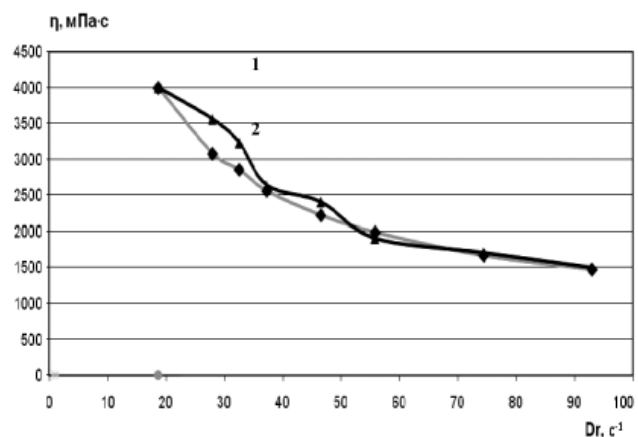


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву.

Примітка: 1 – зразок з карбомером «Ultrez-10 NF», 2 – зразок з «AMAZE XT».

Порівняльні дослідження показали, що структурна в'язкість у обох випадках постійно зменшувалась зі збільшенням градієнта швидкості зсуву. Це пов'язано з типом течії гелевих основ і структурою (наявністю у складній сітці обраних гелеутворювачів водневих комплексів слабо зв'язаних молекул, що легко руйнуються в умовах прикладання зсуву). Ці зміни характеризують розроблені гелеві основи як класичні структуровані дисперсні системи, що мають аномальну в'язкість.

Таблиця 1

Структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків гелів (за температури 20°C)

Найменування показника	Гелева основа з карбомером марки Ultrez-10 NF 3	Гель з карбомером марки Ultrez-10 NF	Гелева основа з «AMAZE XT»	Гель з «AMAZE XT»
МС	1,0	1,14	1,24	1,07
Коефіцієнт динамічного розрідження, K_d	40,3	62,5	35,7	70,2

Тобто на цьому етапі важко обрати оптимальний гелеутворювач. Враховуючи, що карбомери найчастіше використовуються при розробці засобів місцевої дії та відповідають основним вимогам до таких препаратів якості гелеутворювача остаточно обрано карбомер. Також відомо, що обрана марка карбомеру (Ultrez-10 NF) має кращі технологічні та споживчі характеристики, а також є найменш токсичною серед використуваних карбомерів [14]. Враховано, що необхідний нейтралізатор карбомеру – триметамол – є додатковим розчинником однієї з активних речовин гелю, що розробляли, – тіоктової кислоти.

Отже, у якості гелеутворювача для гелю обрано карбомер марки Ultrez-10 NF.

Висновки

Вивчено структурно-механічні та фізико-хімічні властивості гелів з тіоктовою кислотою та алантоїном на основі перспективних гелеутворювачів («AMAZE XT», «Structure XL», ГЕЦ і карбомер Ultrez-10 NF).

Доведено, що найкращі споживчі структурно-механічні, фізико-хімічні властивості мали зразки гелю на основі карбомеру марки Ultrez-10 NF.

Показано, що гель з тіоктовою кислотою та алантоїном на основі карбомеру марки Ultrez-10 NF є пружно-в'язкопластичною системою з помірними тиксотропними властивостями та задовільними споживчими характеристиками.

Список літератури

1. Баранова І.І. Порівняльне дослідження структурно-механічних параметрів ряду лікарських та косметичних гелів з метою визначення реологічного оптимуму / І.І. Баранова, Н.П. Половко // Погляд върху световната наука – 2010: матеріали VI Межд. науч.-практ. конф., София, 17–25 дек. 2010 г. – София, 2010. – С. 6–8.
2. Баранова І.І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / І.І. Баранова – Харків, 2011. – 308 с.
3. Бахарев І.В. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика / Бахарев И.В., Редькин Ю.А. // Сахарный диабет. – 2003. – №1. – С. 14–17.
4. Грекова Н.М. Хирургия диабетической стопы / Н.М. Грекова, В.Н. Бордуновский – М., 2009. – 188 с.
5. Светухин А.М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А.М. Светухин, А.Б. Земляной // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, №10. – С. 35–42.
6. Дибиров М.Д. Современные возможности консервативного и хирургического методов лечения гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом / М.Д. Дибиров М.Д., Д.И. Черкезов, Р.А. Манушарова // РМЖ. – 2005. – Т. 13, №28. – С. 1915–1918.
7. Изучение реологических показателей гелей с папаверина гидрохлоридом и альпростадиллом / В.В. Гладышев, А.А. Люлько, Б.С. Бурлака [та ін.] // Запорожский мед. журн. – 2007. – №4 (43). – С. 140–144.
8. Коваленко С.М. Обґрунтування складу гелю з тіоктовою 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, Кн. 2. – Запоріжжя, 2011. – С. 139–146.
9. Коваленко С.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.
10. Коваленко Св.М. Вивчення деяких властивостей тіоктової кислоти з метою розробки м'якої лікарської форми / Коваленко Св.М. // Мат. II науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», м. Харків (17–18 листопада 2011 р.). – Харків, 2011. – С. 85–86.
11. Комелягина Е.Ю. Факторы риска и профилактика синдрома диабетической стопы / Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов // РМЖ. – 2003. – Т. 11, №27. – С. 1503–1507.
12. Лебединец О.В. Изучение ряда реопараметров гелевой основы с гидроксипропилцеллюлозой / О.В. Лебединец, И.И. Баранова, И.М. Грубник // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. 13, №1. – С. 55–57.
13. Пуляев Д.С. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми для лікування захворювань опорно-рухового апарату та флебітів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної і медичної науки та судова фармація» / Д.С. Пуляев – Х., 2011. – 20 с.
14. Справочник по гидроколлоидам / Под. ред. Г.О. Филиппа, П.А. Вильямса; пер. с англ.; под ред. А.А. Кочетковой, Л.А. Сарафановой. – СПб.: «ГИОРД», 2008. – 536 с.
15. Строков И.А. Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полинейропатией / Строков И.А. – М., 2009. – 72 с.
16. 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. – С. 28–34.
17. 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.
18. 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.
19. A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment / D.H. Keast, K.D. Bowering, A.W. Evans [et al] // Wound Rep Reg. – 2004. – №12. – 17 p.

Відомості про авторів:

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

Баранова І.І., д. фарм. н., професор каф. косметології і ароматології НФаУ.

Надійшла в редакцію 28.08.2012 р.