

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗРАЗКІВ ГЕЛЕВОЇ ОСНОВИ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Ключові слова: вугрова хвороба, азелаїнова кислота, фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), гелева основа, реологічні дослідження, дериватографічні дослідження, гель «Прополіс»

Високий рівень захворюваності на вугрову хворобу (акне) та акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз) серед осіб підліткового, юнацького, зрілого та літнього віку вказує на важливе медичне та медикосоціальне значення цієї проблеми. Аналіз захворюваності на акне (рис. 1) свідчить, що вугрова хвороба різної етіології вражає від 70 до 80% підлітків та молоді і майже 11% дорослих після 25 років. Пік захворюваності на вугрову хворобу припадає на вік 12–14 років, причому тенденція до більш раннього початку виявів ознак захворюваності простежується у дівчат, а у юнаків і чоловіків дерматоз перебігає у більш важкій формі [1, 2].

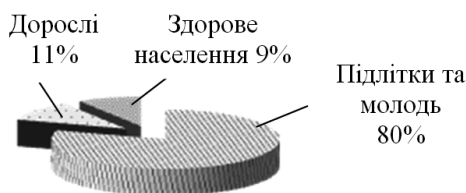


Рис. 1. Статистика захворюваності населення на вугрову хворобу

Простежуючи тенденції медикаментозного лікування вугрової хвороби та соціальної значущості вирішення проблем зовнішньої терапії, перспективним напрямом є розроблення лікарського засобу на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), який виявляє широкий спектр терапевтичної дії: антимікробної, протизапальної, репаративної [3, 4].

Метою роботи було дослідження структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей зразків гелевої основи з метою створення лікарського засобу у формі гелю під умовною назвою «Прополіс» для лікування вугрової хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами реологічних досліджень були зразки 1,5%-го гелю, виготовлені на основі карбополу 934Р з різною концентрацією пропіленгліколю (ПГ) і поліетиленоксиду 400 (ПЕО-400) та їх комбінацією, гель «Прополіс» із вмістом ФГПП (2%) та препарат порівняння – гель «Скінорен» (Intendis is a division of Bayer Shering Pharma, Німеччина), до складу якого входить кислота азелаїнова в концентрації 15%. Гель «Скінорен» було обрано як препарат порівняння для виконання фармакологічних, мікробіологічних та структурно-механічних досліджень [5]. Цей препарат має позитивний досвід використання з позиції терапевтичної дії та споживчих властивостей, а також входить до найбільш ефективних методик, які застосовують в даний час для лікування вугрової хвороби. Скінорен виявляє антибактеріальні, противугрові та депігментуючі ефекти; його діюча речовина – кислота азелаїнова, затримує зростання пропіонових бактерій, які беруть участь в утворенні акне, а також уповільнює утворення жирних кислот, що сприяють його виникненню.

Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) із коаксіальними циліндрами С-С27/SS. Термостатування зразків здійснювали за допомогою термостата MLM U15c. Наважку гелю близько $17,0 \pm 0,5$ г вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостата встановлювали необхідну температуру дослідження, після цього за допомогою програмного забезпечення встановлювали необхідні умови дослідження (градієнт швидкості зсуву, кількість точок дослідження на кривій течії зразка та тривалість виміру на кожній точці кривої). Прилад дає можливість вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі $0,5\text{--}3,0 \cdot 10^4$ Па, швидкості зсуву – від 0,1 до 4 000 с^{-1} , в'язкість – $1\text{--}10^9$ мПа·с.

Зважування здійснювали на лабораторних електронних вагах Certus-300 (KODA, Україна) із точністю 0,005 г.

Термогравіметричний аналіз виконували на дериватографі 1500-D Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою. Записували криві Т (зміни температури), TG (зміни ваги), DTA (диференційовану криву зміни теплових факторів), DTG (диференційовану криву зміни ваги). Термогравіметричному аналізу піддавали зразки субстанції ФГПП, азелаїнової кислоти та гелю «Прополіс». Для одержання дериватограм обрано такі умови: наважка зразка азелаїнової кислоти становила 100 мг, ФГПП – 500 мг, гелю «Прополіс» – 500 мг; температурний інтервал становив від 18 до 500 °С; швидкість нагрівання – 2,5 °С/хв.

Результати дослідження та обговорення

Невід'ємною складовою розроблення м'яких лікарських засобів є всебічні реологічні дослідження модельних основ, які дають змогу зробити висновок про вплив допоміжних речовин на структурно-механічні показники фармацевтичної композиції, від яких залежать біофармацевтичні і споживчі властивості, та раціонально підібрати технологічні параметри виробництва [6].

Ми досліджували вплив концентрації пропіленгліколю та поліетиленоксиду-400 і їх поєднання на реологічні показники 1,5%-го гелю з карбополом, нейтралізованого триметамолом у концентрації 1,5%. Концентрація ПГ у зразках гелю становила 30%, 60%, ПЕО-400 – 30%, 60%, комбінація ПГ з ПЕО-400 – 15% і 15% та 30% і 30%.

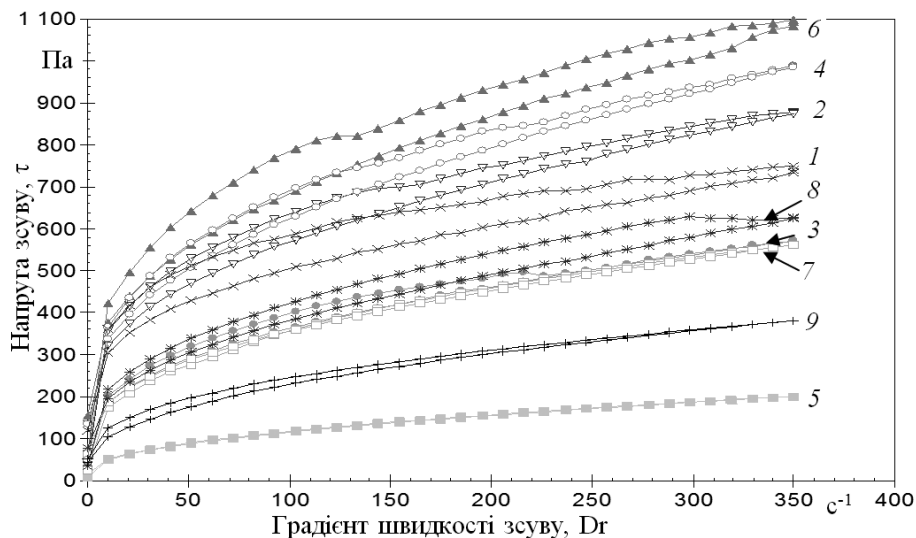


Рис. 2. Реограми плинущі зразків гелю:

1 – 1,5%-й гель карбополу; 2 – вміст ПГ – 30%; 3 – вміст ПГ – 60%; 4 – вміст ПЕО-400 – 30%; 5 – вміст ПЕО-400 – 60%; 6 – вміст ПГ – 15%, ПЕО-400 – 15%; 7 – вміст ПГ – 30%, ПЕО-400 – 30%; 8 – зразок із вмістом ФГПП та кислотою азелаїновою; 9 – гель «Скінорен»

Дані аналізу рис. 2 свідчать про те, що всі досліджувані зразки мають неньютонівський тип течії, що дає змогу характеризувати їх як системи із пластично-в'язкими властивостями. Течія зразків починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги зсуву, значення якої наведено на рис. 3 та у таблиці. Як випливає з одержаних результатів, ПГ та ПЕО-400 впливають по різному на структурну в'язкість зразків гелю, а їх комбінація призводить до синергізму. Окреме введення ПГ від ПЕО-400 до складу гелю у концентрації 30% практично не змінює структурну в'язкість (таблиця). Комбінація цих речовин по 15% кожної дає зростання структурної в'язкості на 8–10% [7, 8].

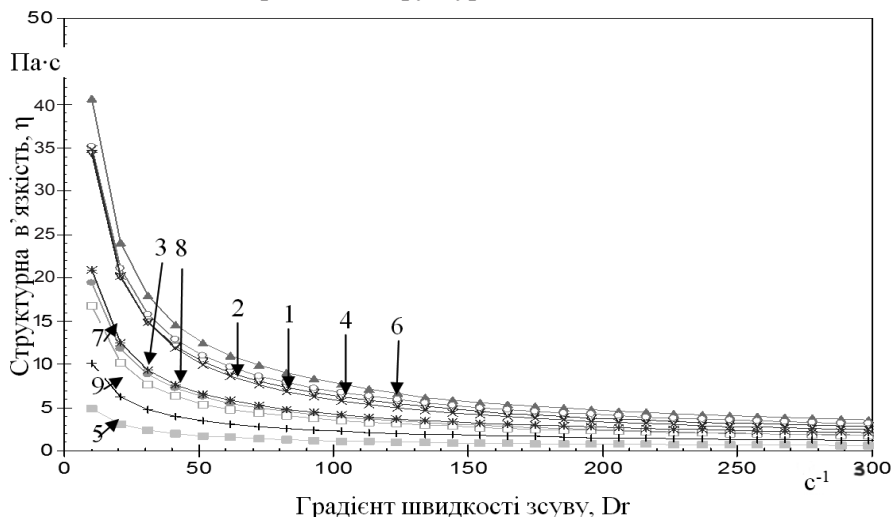


Рис. 3. Криві залежності структурної в'язкості зразків гелю від градієнта швидкості зсуву:

1 – 1,5%-й гель карбополу; 2 – вміст ПГ – 30%; 3 – вміст ПГ – 60%; 4 – вміст ПЕО-400 – 30%; 5 – вміст ПЕО-400 – 60%; 6 – вміст ПГ – 15%, ПЕО-400 – 15%; 7 – вміст ПГ – 30%, ПЕО-400 – 30%; 8 – зразок із вмістом ФГПП та кислотою азелаїновою під умовною назвою «Прополіс»; 9 – гель «Скінорен»

Т а б л и ц я

Значення структурної в'язкості та напруги зсуву зразків гелю залежно від градієнта швидкості зсуву

Досліджувані зразки	Структурна в'язкість (Па·с)/напруга зсуву (Па) залежно від градієнта швидкості зсуву, с ⁻¹						
	10,4	20,7	41,3	103	196	299	350
1,5%-й гель	34,9/362	20,2/418	11,9/489	5,7/588	3,4/665	2,44/727	2,14/748
ПГ – 30%	34,4/385	20,1/416	12,1/498	6,2/641	3,8/745	2,8/844	2,5/878
ПЕО – 30%	35,2/365	21,1/436	12,9/531	6,8/697	4,3/831	3,1/937	2,8/990
ПГ – 15%, ПЕО – 15%	40,7/423	24,0/497	14,6/602	7,7/791	4,8/929	3,5/1060	3,2/110
ПГ – 60%	19,4/202	11,4/243	7,3/299	3,9/403	2,5/482	1,8/540	1,6/570
ПЕО – 60%	4,8/49,9	3,1/63	1,9/81,5	1,1/117	0,8/154	0,6/186	0,6/201
ПГ – 30%, ПЕО – 30%	16,7/174	10,2/210	6,3/261	3,5/361	2,3/456	1,8/531	1,6/562
ПЕО – 30%, ФГПП – 2%, к-та азелаїнова – 8% (гель «Прополіс»)	20,9/217	12,5/259	7,7/316	4,1/427	2,8/538	2,1/628	1,8/627
Гель «Скінорен», серії 23508С	10,1/105	6,2/128	3,9/163	2,3/232	1,5/300	1,2/356	1,1/382

Подальше збільшення концентрації ПГ та ПЕО-400 у зразках гелю до 60% призводить до зменшення структурної в'язкості різною мірою. Так, введення 60% ПГ до складу гелю зменшує структурну в'язкість від 34,9 Па·с до 19,4 Па·с при градієнті швидкості зсуву 10,4 с⁻¹, а ПЕО-400 – до 4,8 Па·с. Проте за їх комбінації по 30% кожного простежується та сама закономірність, тобто спостерігається синергізм дії на значення структурної в'язкості, яка становить 16,7% при градієнті швидкості зсуву 10,4 с⁻¹.

Як впливає із одержаних результатів, які наведено на рис. 2 та 3 і в таблиці, введення до складу гелю із вмістом ПЕО-400 – 30% ФГПП – 2% та кистоти азелаїнової – 8% знижує структурну в'язкість зразка від 35,2 до 20,9 Па·с при градієнті швидкості зсуву 10,4 с⁻¹.

У разі розроблення складу лікарського препарату завжди існує ймовірність хімічної взаємодії між діючими і допоміжними речовинами багатокomпонентного лікарського засобу. Крім того, необхідно досліджувати вплив температурного фактора на стабільність препарату, оскільки в процесі виробництва гелю «Прополіс» розчинення ФГПП в ПГ та ПЕО-400 відбувається при нагріванні. Одним із термічних методів дослідження наявності або відсутності хімічної взаємодії між речовинами та встановлення температури розпаду речовин є дериватографічний аналіз, який дає змогу одночасно реєструвати зміну маси зразка та реєструвати процеси, що супроводжуються виділенням або поглинанням тепла.

Дані (крива ТG), одержані під час досліджень (рис. 4), свідчать, що кислота азелаїнова характеризується високою термостійкістю – при 100 °С спостерігається плавлення субстанції, втрата в масі у разі висушування починається при 186 °С із максимальною швидкістю розчеплення при 325 °С. Кінець процесу розчеплення спостерігається при 345 °С, втрата в масі під час висушування становить 81% від наважки.

Під час дослідження субстанції ФГПП (рис. 5) встановлено, що до 35 °С втрата в масі не спостерігається, при температурі 191 °С проходить максимальна швидкість розчеплення, а втрата в масі 80% від наважки відбувається за температури 232 °С.

Аналізуючи дані рис. 6, на якому наведено дериватограму гелю «Прополіс», можна помітити, що зменшення маси відбувається від температури 35 °С, це може бути пов'язано з випаровуванням води зі складу гелю. Згідно з даними ДТА, у разі досягнення температури 103 °С відслідковується наявний тепловий ефект, що дає змогу зробити висновок про наявність процесів деструкції у складі препарату за цієї температури.

Наявні теплові ефекти дериваторами гелю «Прополіс» ідентичні тепловим ефектам, наведеним на термогравіметричних кривих кожної окремої речовини, що входить до складу препарату. Це свідчить про відсутність взаємодії між речовинами.

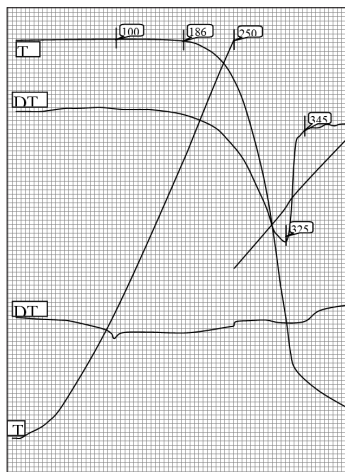


Рис. 4. Дериватограма кислоти азелаїнової

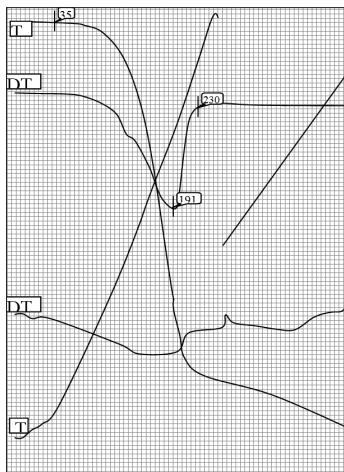


Рис 5. Дериватограма ФГПП

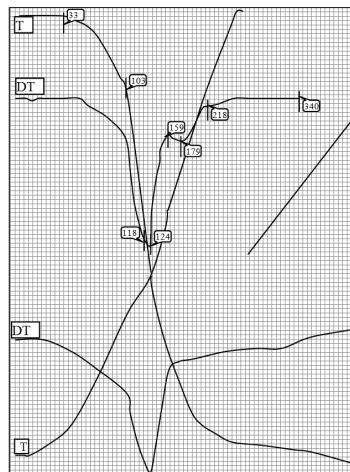


Рис. 6 Дериватограма гелю «Прополіс»

Згідно з даними дериваторам, температура, за якої відбувається руйнування компонентів препарату, становить близько 103 °С. Оскільки температурний режим виробництва гелю, як правило, не перевищує 60 °С, то можна стверджувати про можливість виконання технології одержання гелю в умовах виробництва без небезпеки руйнування компонентів препарату, що входять до його складу.

В и с н о в к и

1. Здійснено дослідження структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей зразків гелевої основи з метою створення лікарського засобу у формі гелю під умовною назвою «Прополіс» для лікування вугрової хвороби.

2. Досліджено вплив ФГПП, кислоти азелаїнової та концентрації ПГ і ПЕО-400 на значення структурної в'язкості зразків 1,5%-го гелю карбополу, результати будуть використані в подальших дослідженнях під час розроблення складу лікарського засобу.

3. Здійснено термогравіметричний аналіз субстанцій кислоти азелаїнової, ФГПП та гелю «Прополіс», що дає змогу засвідчити відсутність хімічних перетворень та встановити температурний режим виконання технологічного процесу виробництва, який не має перевищувати 103 °С.

4. Наведені результати досліджень увійшли до фармацевтичної розробки гелю «Прополіс» та будуть використані в подальшому під час оформлення реєстраційного досяє на лікарський засіб.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Волкова Е. Н., Есимбиева М. Л., Ландышева К. А., Лебедева С. В. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 4 (47) – С. 92–97.

2. Коган Б. Г., Верба Е. А. Новые подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения // Там само. – 2012. – №3(46) – С. 72–76.

3. Михайленко В. В., Тихонов О. І., Яковлева Л. В., Шаповал О. М. Фармакологічне дослідження гелю «Апі-арт» // Вісн. фармації. – 2012. – № 2 (70) – С. 67–70.

4. Шпичак О. С., Тихонов А. И. Изучение реологических свойств комбинированной мази на основе фенольного гидрофобного препарата прополиса для применения в спортивной медицине // Апітеріпія: сьогоднішня та майбутня фармація: Мат. ІV з'їзду апітеріпістів України (12–13 травня 2011 р., м. Київ) / Ред. Л. І. Боднарчук, В. П. Черних, О. І. Тихонов. – Харків: Оригінал, 2011. – С. 90–94.

5. 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. – Харків: НФаУ, 2011. – 309 с.

6. Кухтенко Г. П., Кухтенко А. С., Капсаламова Э. Н. и др. Реологические исследования мягких лекарственных средств // Медицина. – 2014. – № 1 (139). – С. 6–9.

7. Malkin A. Ya. Rheology Concepts, Methods and Applications. – UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. – 474 p.

8. Mezger T. G. Rheology Handbook. 2nd. ed. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 299 p.

Надійшла до редакції 02. 03. 2015.

С. Г. Бобро, А. И. Тихонов

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОБРАЗЦОВ ГЕЛЕВОЙ ОСНОВЫ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Ключевые слова: угревая болезнь, кислота азелаиновая, фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП), гелевая основа, реологические исследования, дериватографические исследования, гель «Прополис»

А Н Н О Т А Ц И Я

Высокий уровень заболеваемости угревой болезнью (акне) и угревыми дерматозами (розацеа, демодекоз) среди лиц подросткового, юношеского, зрелого и пожилого возраста указывает на важное медико-социальное значение этой проблемы. В связи с этим, существует необходимость в разработке новых отечественных высокоэффективных лекарственных препаратов многонаправленного действия. Экспериментально установлено, что комбинация стандартизированной субстанции фенольного

гидрофобного препарата прополиса (ФГПП) с кислотой азелаиновой на гелевой основе обеспечивает противовоспалительный, антимикробный, иммуностимулирующий и ранозаживляющий эффект лекарственного препарата.

Целью работы было исследование структурно-механических и физико-химических свойств образцов гелевой основы для создания лекарственного средства в форме геля под условным названием «Прополис» для лечения угревой болезни.

Объектами реологических исследований были образцы 1,5%-го геля, изготовленные на основе карбопола 934 с разной концентрацией пропиленгликоля (ПГ) и полиэтиленоксида-400 (ПЭО-400) и их комбинацией, гель «Прополис» с содержанием ФГПП (2%) и препарат сравнения – гель «Скинорен», который был выбран для проведения фармакологических, микробиологических и структурно-механических исследований.

В результате были изучены закономерности изменения структурной вязкости в зависимости от вида растворителя ФГПП (пропиленгликоль, полиэтиленоксид-400) и его концентрации, а также их комбинации. Установлено, что комбинация пропиленгликоля и полиэтиленоксида-400 в суммарной концентрации способствует большему повышению структурной вязкости, чем отдельно взятые эти вещества в тех же концентрациях.

Представлены результаты дериватографичних исследований отдельно взятых субстанцій – кислоты азелаиновой и ФГПП, а также геля «Прополис», которые указывают на отсутствие химического взаимодействия между компонентами лекарственного средства и возможность осуществлять технологический процесс при нагревании, так как изменения в массе навески геля, связанные с ее деструкцией, происходят при температуре 103 °С и выше.

S. G. Bobro, O. I. Tikhonov

National University of Pharmacy, Kharkiv

THE STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF THE SAMPLES OF A GEL BASE TO CREATE A DRUG FOR TREATING ACNE

Key words: acne, azelaic acid, propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD), gel base, rheological studies, derivatographic research, gel «Propolis»

ABSTRACT

High incidence of acne and comedogenous dermatoses (rosacea, demodocosis) among adolescents, people of young and middle age and elderly people indicates a major medical and social importance of this problem. Therefore, there is a need to develop new domestic highly effective drugs with the multitargeted action. It has been found experimentally that the combination of the standardized substance of the propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD) with azelaic acid on a gel base provides anti-inflammatory, antimicrobial, immunostimulating and wound healing effect of the drug.

The aim of the work was to study structural-mechanical and physico-chemical properties of the samples of a gel base to create a drug in the form of a gel under conditional name «Propolis» for treating acne.

The objects of the rheological studies were 1.5% samples of the gel prepared on the basis of Carbopol 934 with different concentrations of propylene glycol (PG) and polyethylene oxide-400 (PEO-400) and their combinations, «Propolis» gel with the content of PPHD (2%) and the reference drug – «Skinoren» gel chosen for conducting pharmacological, microbiological and structural-mechanical studies.

As a result, the regularities of changes in the structural viscosity on the type of the solvent for PPHD (PG, PEO-400) and its concentration, as well as their combinations have been studied. It has been found that the combination of propylene glycol and PEO-400 promotes the structural viscosity increase in the total concentration than if these substances are taken separately in the same concentrations.

The results of the derivatographic research of individual substances of azelaic acid and PPHD, as well as «Propolis» gel are presented. They indicate the absence of the chemical interaction between the components of the drug and allow to carry out the technological process while heating since the change in the sample weight of the gel associated with its destruction occurs at the temperature of 103 °C and above.

Електронна адреса для листування з авторами: sveta_bobro@mail.ru