

Рекомендовано д. фарм. н., професором І. І. Барановою

УДК 615.454.1:615.262

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.92>

Є. В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н. О. Ніколайчук

Національний фармацевтичний університет

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВИ ГЕЛЮ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛОПУХА

Стрімкий розвиток цивілізації, погіршення екологічного стану навколишнього середовища призводять до росту алергічних захворювань. Проведені в деяких районах України дослідження показали, що в промислових центрах на алергічні хвороби страждають від 10 до 20 % населення, а в сільській місцевості – лише 2–4 %. Для вирішення поставлених завдань дослідники і практичні хірурги все частіше звертають увагу на лікарські препарати природного походження, що містять значну кількість біологічно активних сполук, частина яких має репаративну та протизапальну активність.

Мета: дослідження з розробки складу гелю для застосування в дерматології, що містить густий екстракт лопуха.

Матеріали та методи. Розробка нового лікарського засобу ґрунтувалася на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки з урахуванням вимог до лікарської форми. Для оцінки структурно-механічних властивостей розробленого гелю визначали реологічні показники за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» (фірма «Anton Paar», Австрія) з коаксіальними циліндрами CC27/S-SN29766.

Результати дослідження. Визначена концентрація гідроксиметилцелюлози – 2 %, яка забезпечує необхідні структурно-механічні властивості гелевої основи. Встановлено, що гелева основа з ГМЦ належить до неньютонівських типів течії з пластичними властивостями і має тиксотропність. Розраховані значення МС гелевої основи дозволяють прогнозувати стабільність при гомогенізації та зберіганні готового лікарського засобу.

Висновки. Досліджено реологічні показники гелю з екстрактом лопуха на основі гідроксиметилцелюлози.

Ключові слова: екстракт лопуха; гель; гідроксиметилцелюлоза; структурно-механічні властивості.

IE. V. GLADUKH, SEGUY ANAEL MARCELLE, N. O. NICOLAYCHUK

THE RHEOLOGICAL STUDIES OF THE GEL BASE WITH A DENSE EXTRACT FROM BURDOCK

A rapid development of civilization and deterioration of the ecological condition of the environment lead to increase in allergic diseases. The studies conducted in several regions of Ukraine have shown that in industrial centers 10–20 % of the population suffer from allergic diseases, and only 2–4 % in rural areas. To solve the problems researchers and practical surgeons pay more attention to drugs of the natural origin containing a significant number of biologically active compounds, some of them are with the reparative and anti-inflammatory activity.

Aim. To conduct the studies in developing the gel composition containing a dense extract from burdock for its use in dermatology.

Materials and methods. Development of a new drug is based on the general methodological approach to pharmaceutical development taking into account the requirements for a dosage form. To assess the structural and mechanical properties of the gel developed the rheological parameters were determined using a Rheolab QC rotary viscometer (Anton Paar, Austria) with coaxial cylinders CC27/S-SN29766.

Results. The concentration of hydroxymethylcellulose (2 %) has been determined; it provides the structural and mechanical properties required for the gel base. It has been determined that the gel base with hydroxymethyl cellulose (HMC) refers to non-newtonian flow types with plastic properties and has thixotropy. The calculated value of the HMC gel base allows predicting stability in homogenization and storage of the finished drug.

Conclusions. The rheological parameters of the gel with the burdock extract on the HMC base have been studied.

Key words: burdock extract; gel; hydroxymethyl cellulose; structural and mechanical properties.

Е. В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н. А. Ніколайчук

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВЫ ГЕЛЯ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЛОПУХА

Стремительное развитие цивилизации, ухудшение экологического состояния окружающей среды приводят к росту аллергических заболеваний. Проведенные в ряде районов Украины исследования показали, что в промышленных центрах аллергическими болезнями страдают от 10 до 20 % населения, а в сельской местности – всего 2–4 %. Для решения поставленных задач исследователи и практические хирурги все чаще обращают внимание на лекарственные препараты природного

происхождения, содержащие значительное количество биологически активных соединений, часть которых имеет репаративную и противовоспалительную активность.

Цель: исследования по разработке состава геля, содержащего густой экстракт лопуха, для применения в дерматологии.

Материалы и методы. Разработка нового лекарственного средства основываться на общем методологическом подходе к фармацевтической разработке с учетом требований к лекарственной форме. Для оценки структурно-механических свойств разработанного геля определяли реологические показатели с помощью ротационного вискозиметра «Rheolab QC» (фирма «Anton Paar», Австрия) с коаксиальными цилиндрами CC27/S-SN29766.

Результаты исследования. Определена концентрация гидроксиметилцеллюлозы – 2 %, которая обеспечивает необходимые структурно-механические свойства гелевой основы. Установлено, что гелевая основа с ГМЦ относится к неньютоновским типам течения с пластическими свойствами и имеет тиксотропность. Рассчитанное значение МС гелевой основы позволяет прогнозировать стабильность при гомогенизации и хранении готового лекарственного средства.

Выводы. Исследованы реологические показатели геля с экстрактом лопуха на основе гидроксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова: экстракт лопуха; гель; гидроксиметилцеллюлоза; структурно-механические свойства.

Постанова проблеми. Алергічні захворювання з кожним роком привертають все більш пильну увагу лікарів різних спеціальностей. Незважаючи на те, що алергічні хвороби відомі людині понад дві з половиною тисяч років, у сучасному світі проблеми, пов'язані з питаннями діагностики, терапії та профілактики алергопатології, залишаються дуже актуальними. За останні десятиліття проблема алергії набула масштабу глобальної медико-соціальної проблеми. Цьому сприяють такі чинники: значна поширеність алергічних хвороб (наразі алергічні захворювання за своєю поширеністю посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних, а в деяких екологічно несприятливих регіонах виходять на перше місце); прискорення росту захворюваності (за останні 30 років протягом кожного десятиліття показники захворюваності на алергію в усьому світі подвоювалися). Незважаючи на вражаючі успіхи фундаментальних розділів біології та медицини, більш поглиблене вивчення природи алергії і створення нових способів протиалергічного лікування та профілактики, відзначається обтяження перебігу алергічних захворювань, що неминуче призводить до зростання рівня тимчасової непрацездатності, інвалідизації населення, а отже, до зниження якості життя пацієнтів. У високорозвинених країнах відсоток страждаючих на алергію, переважно серед молодого населення, значно вище, ніж у слаборозвинених країнах. Забруднення навколишнього середовища відходами промислового виробництва, несприятливі соціальні умови, зростання споживання різних лікарських

препаратів, інтенсивне використання засобів дезінфекції в побуті та на виробництві, застосування пестицидів і гербіцидів у сільському господарстві, зміна якості харчування, використання генетично змінених продуктів – поєднаний вплив цих чинників на організм сучасної людини створює умови для високих алергенних навантажень [1, 2]. Згідно зі статистичними даними багатьох країн світу (Німеччини, Англії, Франції та ін.) від 10 до 30 % міського і сільського населення, що проживає в регіонах з високорозвиненим економічним потенціалом, страждає на алергічні захворювання.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. На кафедрі промислової фармації НФаУ розроблено технологію одержання густого екстракту листя лопуха (ГЕЛЛ) [3, 4, 6]. У попередніх дослідженнях нами було досліджено низку мазевих та гелевих основ для розробки м'яких лікарських форм з протизапальною, антимікробною та репаративною активністю [5]. Саме фізико-хімічні властивості всіх компонентів основи м'якої лікарської форми будуть впливати на швидкість усмоктування, фармакологічний ефект, реологічні та біофармацевтичні властивості запропонованого засобу. Особливу увагу вітчизняні науковці (М. І. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. І. Чуєшов, Л. Л. Давтян, В. В. Гладишев, О. І. Тихонов, О. А. Рубан, Т. Г. Ярних, І. І. Баранова, Є. В. Гладох та ін.) приділяють вивченню структурно-механічних властивостей гелевих і мазевих основ [7-10].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. На фармацевтичному ринку України представлений досить

широкий асортимент м'яких лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва, зокрема і гелів для застосування у дерматологічній практиці. Проте більшість з них містить як гелеутворювач похідні поліакрилатів (різні варіанти карбополів). Майже відсутні гелі, що виготовлені на основі похідних целюлози, зокрема і гідроксиметилцелюлози. Також майже відсутні гелі, що містять як активні фармацевтичні інгредієнти біологічно активні сполуки рослинного походження. Тому розробка лікарського засобу у формі гелю протизапальної дії на вищезазначеному гелеутворювачі є досить актуальним напрямком сучасної фармації і медицини.

Формулювання цілей статті. У зв'язку з вищевикладеним нами були проведені дослідження розробленого гелю з густим екстрактом листя лопуха для застосування у дерматології, а першим етапом стало наукове обґрунтування гелевої основи.

Викладення основного матеріалу дослідження. Об'єктами дослідження були прописи гелевих основ та гелів з гідроксиметилцелюлозою (ГМЦ, CAS, № 9004-62-0, виробник компанія «Zhejiang Haishen New Materials Limited China», Індія).

Гелі готували за такою технологією: певну кількість ГМЦ заливали неповним об'ємом води очищеної (близько 15–20 %) і залишали на 2 год для набухання (періодично перемішували), потім добавляли воду, що залишилась, і нагрівали до 80–90 °С до повного розчинення ГМЦ при повільному перемішуванні. Як було досліджено нами раніше [5], густий екстракт листя лопуха вводили до готової основи гелю у вигляді розчину в пропіленгліколі.

Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» (фірма «Anton Paar», Австрія) з коаксіальними циліндрами CC27/S-SN29766.

Наважку зразка близько 17,0 (± 0,5) г поміщали в ємність зовнішнього циліндра, встановлювали необхідну температуру і термостатували 20 хв. За допомогою програмного забезпечення встановлювали умови досліді: градієнт швидкості зсуву – від 0,1 до 350 с⁻¹; кількість точок досліді на кривій течії зразка (35) і тривалість виміру в кожній точці – 1 с.

Прилад дозволяє вимірювати дотичну напругу зсуву (τ) в інтервалі 0,5–3,0·10⁴ Па, градієнт швидкості зсуву ($D\dot{\gamma}$ с⁻¹) – від 0,1 до 4000 с⁻¹, в'язкість (η) – від 1 до 10⁶ Па·с.

Для більш повного вивчення гелевих зразків були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1,0 [8, 9].

Значення МС визначали як відношення величини граничної напруги зсуву до руйнування (τ_1) до величини граничної напруги після руйнування (τ_2) за формулою

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2}.$$

Дослідження властивостей в'язкості дає можливість оцінити тиксотропність систем, розглянути характер петель гістерезису в разі їх прояву в системах при деформаційних навантаженнях і в цілому провести аналіз особливостей в'язкої течії досліджуваних полімерних композицій.

Першим етапом дослідження було вивчення реологічних параметрів експериментальних гелевих основ ГМЦ. Із метою вивчення міцності структури гелів, визначення типу перебігу та наявності тиксотропних властивостей нами були побудовані повні реограми течії досліджуваних зразків, що характеризують залежність напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості ($\dot{\gamma}$) та в'язкості (η , Па) від градієнта швидкості ($\dot{\gamma}$, с⁻¹) (рис. 1, 2). Ці реопараметри отримували методом неперервного руйнування структури як функції напруги зсуву. Така залежність характерна для систем з пластичним типом перебігу і характеризує досліджувані гелі як структуровані дисперсні системи. Результати досліджень гелів наведені на рис. 1-2 і дозволяють віднести досліджувані об'єкти до структурованих систем з певною плинністю.

Використання реовіскозиметра «Rheolab QC», що має програмне забезпечення, за математичною моделлю Кесона дозволяє розрахувати «в'язкість при нескінченній швидкості зсуву», що складає 0,08169 Па·с, точку плину системи – 136,64 Па і площу петлі гістерезису – 4264,31 Па/с. Точка плину системи 136,64 Па досить висока і становить 2,64 Па. На проміжку малих швидкостей зсуву зміна в'язкості більша, ніж при дуже високих швидкостях зсуву, так, при

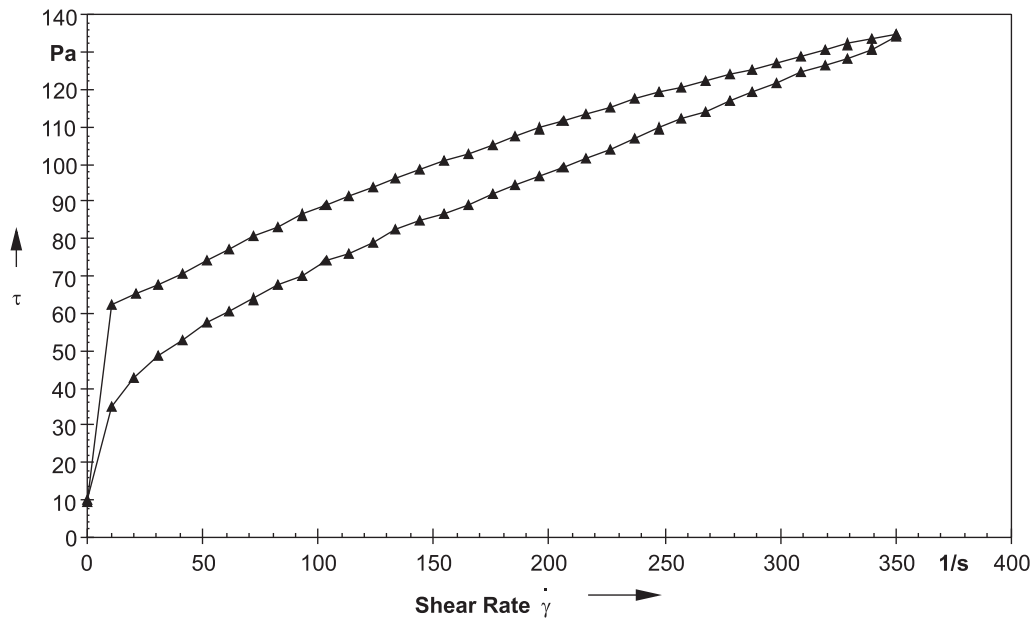


Рис. 1. Залежність напруги зсуву (τ , Па · с) від градієнта швидкості ($\dot{\gamma}$, с^{-1}) експериментальних зразків гелю

швидкості зсуву від $10,4 \text{ с}^{-1}$ до $40,3 \text{ с}^{-1}$ в'язкість зменшується від $5,96 \text{ Па}\cdot\text{с}$ до $1,7 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Тобто досліджувана основа гелю має високі консистентні показники, тому концентрацію ГМЦ бажано не використовувати більш ніж 2 %. При уведенні більшої кількості ГМЦ підвищується межа плинності на 67 % (до 227 Па) і, тим самим, збільшується опір зовнішньому зусиллю, що негативно може позначитися на споживчих властивостях

лікарського засобу. На практиці такі значення дозволяють нам охарактеризувати процес екструзії (видавлювання гелю з туби) як дещо утруднений, тобто необхідно докласти для цього певні зусилля.

Дослідження дисперсних систем в умовах «руйнування – відновлення» характеризує їх механічну стабільність (рис. 3). Протягом 50 с механічного руйнування гелю зі швидкістю зсуву 100 с^{-1} спостерігається

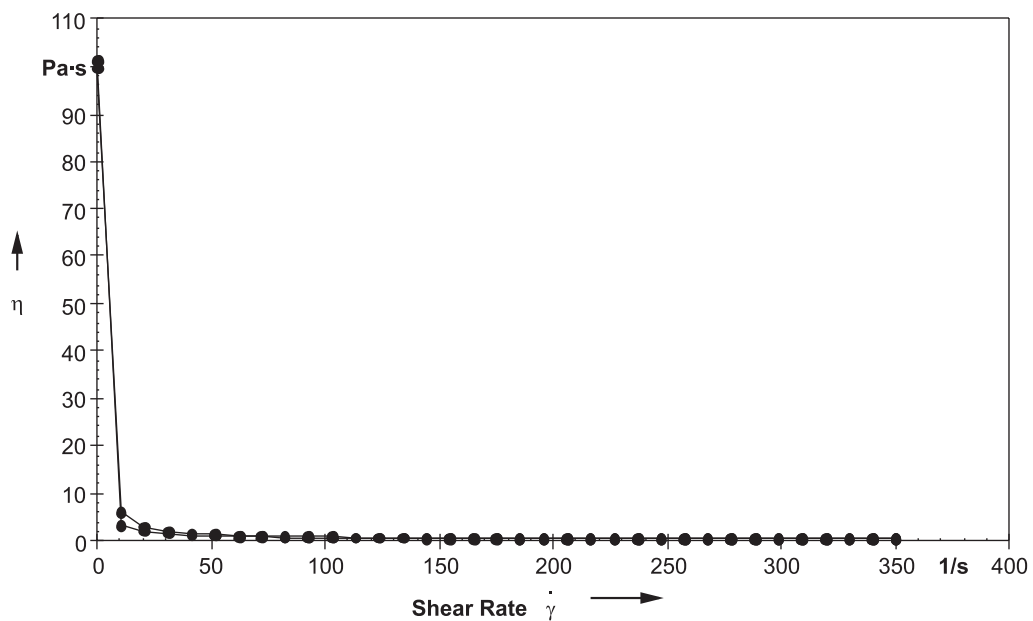


Рис. 2. Залежність в'язкості (η , Па) від градієнта швидкості ($\dot{\gamma}$, с^{-1}) експериментальних зразків гелю

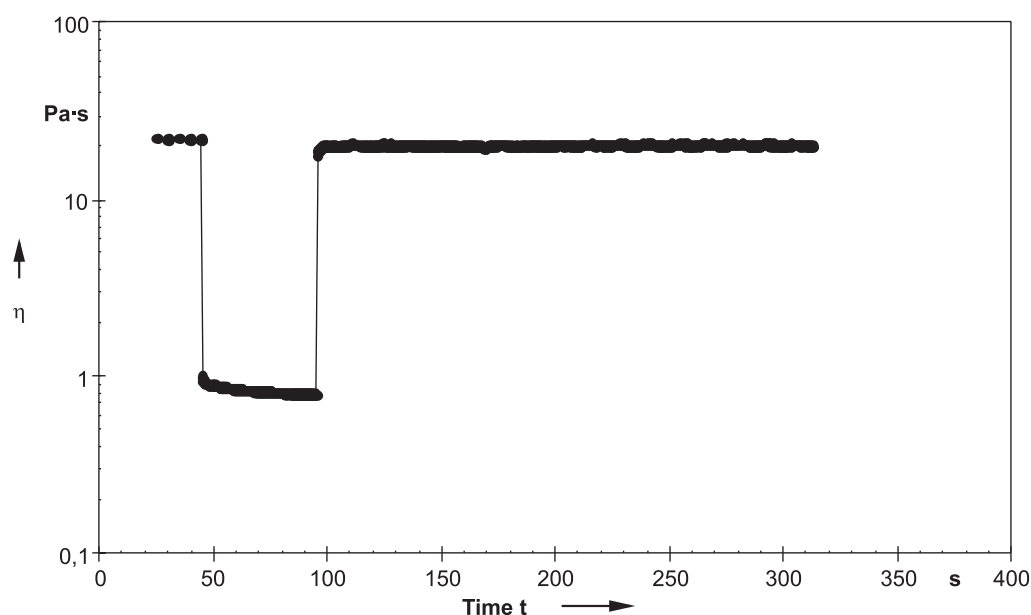


Рис. 3. Графік залежності структурної в'язкості експериментальних зразків гелів при 20 °C залежно від градієнта швидкості зсуву в умовах «руйнування – відновлення»

практично повне відновлення структури гелю. Причому після 10 с відновлення відбувається на 106,11 %, після 60 с – 99,377 %.

Ці дані підтверджують розраховані раніше значення механічної стабільності (МС) зразків гелю (МС = 1,02). Це свідчить про те, що основа, представлена гелеутворювачем ГМЦ, не втрачає своїх споживчих властивостей (здатність до намазування та екструзії), що необхідно враховувати при розробці складів гелів.

Висновки. За допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC», Anton Paar (Австрія) з коаксіальними циліндрами С-СС27/SS

вивчено структурно-механічні властивості гелів ГМЦ. Визначена концентрація гідроксиметилцелюлози – 2 %, яка забезпечує необхідні структурно-механічні властивості гелевої основи. Встановлено, що гелева основа з ГМЦ належить до неньютонівських типів течії з пластичними властивостями і має тиксотропність. Розраховане значення МС гелевої основи – 1,02, що дозволяє прогнозувати стабільність препарату при виробництві та зберіганні. Одержані дані будуть використані при розробці гелю з протизапальними властивостями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis / R. Pawankar, S. Mori, C. Ozu, S. Kimura // Asia Pac. Allergy. – 2011. – Vol. 1, No. 3. – P. 157–167. doi : 10.5415/apallergy.2011.1.3.157.
2. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States / J. Maspero, B. W. Lee, C. H. Katelaris et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2012. – Vol. 42, Issue 12. – P. 1684–1696. doi : 10.1111/j.1365-2222.2012.04025.x.
3. Сеги Анан. Изучение процесса экстракции листьев лопуха / Сеги Анан, Н. А. Николайчук // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: материалы V Межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Владикавказ, 29–30 мая 2015 г. – Владикавказ, 2015. – С. 233–236.
4. Сеги Анан Марсель. Получение экстракта листьев лопуха / Сеги Анан Марсель, Н. А. Николайчук // Рецепт. – 2015. – № 6 (104). – С. 59–63.
5. Гладух, Є. В. Вибір основи при створенні мазі з густим екстрактом листя лопуха / Є. В. Гладух, Сеги Анан Марсель // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ 8 травня 2015 р. – К., 2015. – С. 122–125.
6. Gladukh, Ie.V. The study of pharmacotechnological parameters of burdock (*Arctium lappa*) leaves / Ie. V. Gladukh, Seguy Anael Marcelle // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 8 (1). – P. 260–264.

7. Rheological studies of water–ethanol solutions of gel–formers / Ie. V. Gladukh, I. M. Grubnik, G. P. Kukhtenko, S. V. Stepanenko // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2015. – No. 7 (4). – P. 729–734.
8. Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема / В. В. Гладышев, Г. К. Кучина, Б. С. Бурлака, И. А. Бирюк // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – № 1 (11). – С. 69–72.
9. Сравнительные исследования структурно–механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина / И. О. Рогачев, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин // *Запорожский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 92–94.
10. Давтян, Л. Л. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу / Л. Л. Давтян, В. А. Ващук, Ю. П. Поліщук // *Фармацевтичний журнал*. – 2013. – № 4. – С. 52–58.

References

1. Pawankar, R., Mori, S., Ozu, C., Kimura, S. (2011). Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pacific Allergy*, 1 (3), 157–167. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157.
2. Maspero, J., Lee, B. W., Katelaris, C. H., Potter, P. C., Cingi, C., Lopatin, A. et al. (2012). Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clinical & Experimental Allergy*, 42 (12), 1684–1696. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04025.x.
3. Segi, Anan, Nikolaichuk, N. A. (2015). Proceedings of *Sovremennaia farmacia: problemy i perspektivy razvitiia: International Scientific and Practical Conference*, 2015 May 29–30 (pp. 233–236). Vladika-vkaz.
4. Segi, Anan Marcelle, Nikolaichuk, N. A. (2015). *Recipe*, 6 (104), С. 59–63.
5. Gladukh, Ie. V., Segi, Anan Marsel'. (2015). Proceedings of *Medichna nauka ta praktika na suchasnomu istorichnomu etapi: International Scientific and Practical Conference*, 2015 May 8 (pp. 122–125). Kyiv.
6. Gladukh, Ie. V., Seguy, Anael Marcelle. (2016). The study of pharmacotechnological parameters of burdock (*Arctium lappa*) leaves. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (1), 260–264.
7. Gladukh, Ie. V., Grubnik, I. M., Kukhtenko, G. P., Stepanenko, S. V. (2015). Rheological studies of water–ethanol solutions of gel–formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 729–734.
8. Gladyshev, V. V., Kuchina, G. K., Burlaka, B. S., Biriuk, I. A. (2013). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1 (11), 69–72.
9. Rogachev, I. O., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., Kechin, I. L. (2011). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*, 13 (3), 92–94.
10. Davtian, L. L., Vashchuk, V. A., Polishchuk, Y. P. (2013). *Farmacevtychnyi zhurnal*, 4, 52–58.

Відомості про авторів:

Гладух Є. В., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-5739-99257>). E-mail: glad_e@i.ua

Сеґі Анан Марсель, аспірант кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0003-0437-3683>). E-mail: seguymarcelle@gmail.com

Ніколайчук Н. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0001-6554-5173>). E-mail: nina.nik@i.ua

Information about authors:

Gladukh Ie. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-5739-99257>). E-mail: glad_e@i.ua

Seguy Anael Marcelle, postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0003-0437-3683>). E-mail: seguymarcelle@gmail.com

Nicolaychuk N. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0001-6554-5173>). E-mail: nina.nik@i.ua

Сведения об авторах:

Гладух Е. В., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-5739-99257>). E-mail: glad_e@i.ua

Сеги Анан Марсель, аспирант кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0003-0437-3683>). E-mail: seguymarcelle@gmail.com

Николайчук Н. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0001-6554-5173>). E-mail: nina.nik@i.ua

Надійшла до редакції 12.07.2017 р.