

УДК 615.454.1:616-092.7

<https://doi.org/10.24959/ubphj.21.298>

Г. М. Мельник, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ДЛЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ГЕЛЮ З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ

Актуальність. Пролежні є актуальною проблемою сучасної медицини як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі. Для лікування інфікованих пролежнів доцільно застосовувати препарати, що виявляють комплексну дію, спрямовану на різні ланки патологічного процесу. Для лікування хронічних ран та пролежнів, разом із пригніченням зростання мікроорганізмів, препарат повинен забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції, чинити репаративну й протизапальну дію.

Мета роботи. Експериментально обґрунтувати склад основи гелю з кислотою гіалуроною та декаметоксинам.

Матеріали та методи. Для вибору структуроутворювального компонента у складі гелевої основи досліджували можливість використання як гелеутворювача карбомер «Ultrez 10 NF», «Aristoflex AVC» (співполімер акриламідометилпропансульфонової кислоти і вінілпіролідону) фірми «Clariant Surfactants», «Structure XL» (гідропропілований крохмаль кукурудзи). Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні показники модельних зразків гелю визначали за методиками Державної фармакопеї України. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення. Вибір оптимального гелеутворювача виконали, враховуючи дослідження з вивчення органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних показників модельних зразків гелю. Проведені експериментальні дослідження дозволили обрати раціональний гелеутворювач – «Aristoflex AVC» в концентрації 1 %, який легко диспергується з водою та не потребує додавання нейтралізатора. Доведено, що обрана основа має оптимальні споживчі структурно-механічні, фізико-хімічні властивості.

Висновки. На підставі органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень експериментально обґрунтовано склад основи гелю з кислотою гіалуроною та декаметоксинам для лікування хронічних ран та пролежнів.

Ключові слова: декаметоксин; кислота гіалуронова; гелеутворювач; обґрунтування

G. Melnyik, T. Yarnykh, M. Buryak

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The substantiation of the choice of a gel former for developing the gel composition with hyaluronic acid and decamethoxin

Topicality. Bedsores are an urgent problem of modern medicine both at the outpatient and inpatient stage. For the treatment of infected bedsores it is advisable to use drugs that have a complex effect focused on various parts of the pathological process. For the treatment of chronic wounds and bedsores together with the inhibition of the growth of microorganisms the drug must provide the optimal conditions for the growth of granulation, have a reparative and anti-inflammatory effect.

Aim. To experimentally substantiate the composition of the gel base with hyaluronic acid and decamethoxine.

Materials and methods. To select the structure-forming component in the gel base, the possibility of using "Ultrez 10 NF" carbomer, "Aristoflex AVC" (copolymer of acrylamidomethylpropanesulfonic acid and vinyl pyrrolidone) from Clariant Surfactants company, "Structure XL" (hydropropylated corn starch) as a gelling agent was studied. Organoleptic, physicochemical, structural and mechanical parameters of gel model samples were determined according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The statistical processing of the results was performed using the Statistica 6.0 program.

Results and discussion. The choice of the optimal gelling agent was performed taking into account the results of the study of organoleptic, physicochemical, structural and mechanical parameters of gel model samples. The experimental studies conducted allowed to choose the optimal gelling agent – "Aristoflex AVC" in the concentration of 1 %. It is easily dispersed with water and does not require the addition of a neutralizer. It has been proven that the base selected has the optimal consumer, structural-mechanical, and physicochemical properties.

Conclusions. Based on the organoleptic, physicochemical, structural-mechanical studies the composition of the gel base with hyaluronic acid and decamethoxine has been experimentally substantiated.

Key words: decamethoxine; hyaluronic acid; gelling agent; substantiation

Г. Н. Мельник, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

Обоснование выбора гелеобразователя для разработки состава геля с кислотой гиалуроновой и декаметоксинам

Актуальность. Пролежни являются актуальной проблемой современной медицины как на амбулаторном, так и на стационарном этапе. Для лечения инфицированных пролежней целесообразно применять препараты, которые имеют комплексное действие, направленное на различные звенья патологического процесса. Для лечения хронических ран и пролежней, вместе с угнетением роста микроорганизмов, препарат должен обеспечивать оптимальные условия для роста грануляции, оказывать репаративное и противовоспалительное действие.

Цель работы. Экспериментально обосновать состав основы геля с кислотой гиалуроновой и декаметоксином.

Материалы и методы. Для выбора структурообразующего компонента в составе гелевой основы исследовали возможность использования в качестве гелеобразователя карбомер «Ultrez 10 NF», «Aristoflex AVC» (сополимер акриламидометилпропансульфоновой кислоты и винилпирролидона) фирмы «Clariant Surfactants», «Structure XL» (гидропропилированный крахмал кукурузы). Органолептические, физико-химические, структурно-механические показатели модельных образцов геля определяли по методикам Государственной фармакопеи Украины. Статистическую обработку результатов выполнили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Выбор оптимального гелеобразователя выполнили, учитывая результаты исследования органолептических, физико-химических, структурно-механических показателей модельных образцов геля. Проведенные экспериментальные исследования позволили выбрать оптимальный гелеобразователь – «Aristoflex AVC» в концентрации 1%, который легко диспергируется с водой и не требует добавления нейтрализатора. Доказано, что выбранная основа имеет оптимальные потребительские, структурно-механические, физико-химические свойства.

Выводы. На основании органолептических, физико-химических, структурно-механических исследований экспериментально обоснован состав основы геля с кислотой гиалуроновой и декаметоксином для лечения хронических ран и пролежней.

Ключевые слова: декаметоксин; кислота гиалуроновая; гелеобразователь; обоснования

ВСТУП

Відповідно до визначення Національної дорадчої групи з питань пролежнів, пролежні – це локалізовані ураження шкіри та підлеглих м'яких тканин, що зазвичай виникають над кістковими виступами або під тиском певних пристроїв, у тому числі медичного призначення. Ушкодження може маніфестувати у вигляді інтактної шкіри або відкритої рани та супроводжуватися болем. На стійкість шкіри та м'яких тканин до ушкоджувальної дії тривалого тиску впливає мікроклімат у приміщенні, у якому перебуває хворий, стан пацієнта, активність кровообігу, наявність коморбідних захворювань, вихідні характеристики шкіри та м'яких тканин [1, 2].

Пролежні характеризуються значною болючістю та повільним загоєнням. Окрім страждань і погіршення якості життя, наявність у пацієнта пролежнів значно збільшує фінансові витрати на догляд за ними. P. Potter і співавт. називають пролежні третім за рівнем грошових витрат захворюванням після ракових пухлин і кардіоваскулярної патології. Згідно з даними різних авторів, витрати варіюють у межах від 1,71 до 470,49 євро на день, у зв'язку з чим надзвичайно важливо виділяти групи ризику розвитку пролежнів, проводити профілактику порушень цілісності шкіри та запобігати виникненню ускладнень [3].

Варто також зазначити, що за допомогою відповідних медикаментозних та профілактичних заходів у 95 % випадків пролежнів можна уникнути.

Отже, пролежні є актуальною проблемою сучасної медицини як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі. Для лікування інфікованих пролежнів доцільно застосовувати препарати, які виявляють комплексну дію, спрямовану на різні ланки патологічного процесу. Для лікування хронічних ран та пролежнів, разом із пригніченням зростання мікроорганізмів, препарат повинен забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції, чинити репаративну й протизапальну дію. Особливу увагу для лікування пролежнів привертають саме гелі. Вони рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці, забезпечують необхідну penetрацію

активних речовин за місцевого застосування, не виявляють парникового ефекту, мають задовільні споживчі властивості та pH, близький до pH шкіри [4, 5].

Основним компонентом гелів є гелеутворювачі, які, крім створення колоїдної структури, підвищують стабільність, збільшують термін придатності готових засобів тощо. На сьогодні у фармацевтичній та косметичній промисловості використовують безліч гелеутворювачів різного походження. Попри широку номенклатуру гелеутворювачів, достатньо часто використовують карбомери (різні марки із різними характеристиками) або похідні целюлози (метилцелюлозу або карбоксиметилцелюлозу натрію) [4-6].

Метою пропонуваної роботи є вибір оптимального гелеутворювача для розробки складу гелю з другим комплексом активних фармацевтичних інгредієнтів (декаметоксину та гіалуронової кислоти).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час вибору основи як гелеутворювачі використовували карбомер «Ultrez 10 NF» [7, 8], «Aristoflex AVC» (співполімер акриламідометилпропансульфоновой кислоти і вінілпіролідону) фірми «Clariant Surfactants», «Structure XL» (гідропропілований крохмаль кукурудзи).

Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчин триетаноламін (ТЕА).

Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні показники модельних зразків визначали за методиками ДФУ.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджували зразки контролювали на наявність згрілого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Визначення однорідності виконували за методикою ДФУ 1.0, С. 511.

Визначення колоїдної стабільності. Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 °С до 100 °С

і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок із препаратом не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г.

Потім пробірки поміщали на водяну баню за температури $42,5 \pm 2,5$ °С на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку, розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок визначили розшарування зразка або випадіння осаду, аналіз робили повторно з новими порціями гелевої основи. Якщо після повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термостабільності. Для визначення брали 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків і поміщали в термостат із температурою 40-42 °С на 1 тиждень, потім – у холодильник із температурою 10-12 °С на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3 діб за кімнатної температури. Стабільність визначали візуально за відсутністю розшарування.

Визначення рН. Значення рН визначали з використанням методу екстракції: 1,0 г гелю вміщували в конічну колбу місткістю 150 мл, додавали 100 мл води, перемішували протягом 10 хв за допомогою скляної палички.

Отриманий розчин фільтрували крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковували. Визначали рН водного витягу за методикою ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Значення механічної стабільності, яке визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після її руйнування (τ_2), обчислювали за формулою:

$$MC = \tau_1/\tau_2.$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховували за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100 \%}{\eta_{18,6}},$$

де: $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи за швидкості зсуву 18,6 с⁻¹;
 $\eta_{93,0}$ – в'язкість основи за швидкості зсуву 93,0 с⁻¹.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі досліджень з розробки складу гелю основне завдання полягало у створенні стабільної основи.

За результатами вивчення літературних джерел відомо, що оптимальними діапазонами концентрацій для створення гелевої системи є 0,5-1 % концентрації аристофлексу, «Structure XL» 5-8 %, а карбомер марки Ultrez-10 NF 0,4-3 %. На основі цієї інформації було розроблено модельні зразки гелевої основи (табл. 1). Гелі готували з гелеутворювачами в різних концентраціях за загальноприйнятими методиками.

У результаті досліджень було з'ясовано, що модельні зразки гелів на основах № 4, № 7 і № 10 мають занадто густу консистенцію. Тому можна зробити висновок про велику кількість гелеутворювача у складі основи.

Щодо модельних зразків гелю на основах № 1, № 2, № 5, № 8, то після приготування вони мали навпаки досить рідку консистенцію. Тому зазначені основи було виключено з подальших досліджень.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей основ № 3, № 6, № 9. Результати дослідження подано в табл. 2.

Результати дослідження модельних зразків на основах № 3, № 6 виявили, що вони як після приготування, так і після витримання протягом 30 днів за температур 5 °С, 20 °С, 40 °С, а також після 5 циклів заморожування/відтавання (інтервал температур – від -10 °С до +45 °С) були стабільними. Модельний зразок гелю на основі № 9 не витримав тестів на колоїдну та термостабільність, тому не використовувався в подальших дослідженнях.

Для вибору оптимального гелеутворювача виконано порівняльний аналіз низки показників гелів (МС та Kd) з карбомером Ultrez-10 NF і «Aristoflex AVC», результати наведено в табл. 3.

Як видно з отриманих даних, в обох зразках стабільні та закономірні значення досліджуваних показників. Тобто значення МС було близьким до оптимального

Таблиця 1

СКЛАД МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ГЕЛЕВИХ ОСНОВ (%)

№ зразка	Карбомер марки Ultrez-10 NF	«Aristoflex AVC»	«Structure® XL»	Вода очищена
1	0,5			до 100,0
2	1,0			до 100,0
3	1,5			до 100,0
4	2,0			до 100,0
5		0,5		до 100,0
6		1,0		до 100,0
7		1,5		до 100,0
8			6,0	до 100,0
9			7,0	до 100,0
10			8,0	до 100,0

Таблиця 2

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКІВ ГЕЛІВ (ЗА 20 °С)

Найменування показника	Досліджувані зразки гелів на основі гелеутворювачів		
	карбомеру марки Ultrez-10 NF (зразок № 3)	«Aristoflex AVC» (зразок № 6)	модифікованого гелеутворювача «Structure® XL» (зразок № 9)
Зовнішній вигляд	Прозорий гель однорідної консистенції	Прозорий гель однорідної консистенції	Непрозорий гель однорідної консистенції
Колір	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний
Запах	Без запаху	Без запаху	Без запаху
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Нестабільний
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Нестабільний

Таблиця 3

СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКІВ ГЕЛІВ (ЗА 20 °С)

Найменування показника	Досліджувані зразки гелів на основі гелеутворювачів	
	карбомеру марки Ultrez-10 NF (зразок №3)	«Aristoflex AVC» (зразок № 6)
Коефіцієнт динамічного розрідження, % (Kd)	71,5	71,9
МС	1,02	1,30
pH (10 % р-н)	6,62 ± 0,02	6,82 ± 0,03

(МС = 1), що свідчить про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелю та дозволяє припустити, що ступінь руйнування структурної сітки цих гелів у процесі механічних дій є мінімальним.

Коефіцієнти динамічного розрідження (Kd) зразків № 3 і № 6 також є близькими за своїми значеннями і дозволяють говорити про їх можливе якісне нанесення на поверхню ураженої шкіри, краще розрідження в режимі перемішування, якісніше диспергування внесених в основу лікарських речовин і легше заповнення таропакувального матеріалу.

Дослідження рН розроблених гелевих основ (табл. 3) засвідчило, що основи мають значення рН, щонайближче до нормального значення рН шкіри – 5,0-7,0.

Тобто на цьому етапі важко обрати оптимальний гелеутворювач. Тому під час вибору гелеутворювача, зважаючи на близькі значення структурно-механічних показників, необхідно враховувати також кількість технологічних стадій, тобто тривалість технології приготування гелю. Особливо зазначені параметри важливі в разі приготування гелю в умовах аптек, адже використання більш трудомісткої технології призведе до збільшення економічних затрат.

Експериментальні зразки гелів з карбополом готували за класичною схемою: обережно насипали тонким шаром розраховану кількість карбополу на поверхню води очищеної і залишали на 5-10 хв для набухання, перемішували до отримання однорідної гелеподібної маси, після утворення якої додавали з метою

нейтралізації розраховану кількість ТЕА, перемішували до утворення однорідного прозорого гелю.

Зразки гелів з гелеутворювачем «Aristoflex AVC» готували за такою технологією: додавали гелеутворювач до води очищеної за перемішування. У цьому випадку стадія набухання не потрібна. У результаті утворювалися прозорі безбарвні гелі без додавання нейтралізатора.

Варто зазначити, що до переваг гелеутворювача «Aristoflex AVC» належить його миттєва здатність диспергуватися у воді з утворенням прозорої гелевої основи.

Отже, враховуючи комплекс факторів фізико-хімічного, технологічного та економічного характеру як гелеутворювач для гелю обрано карбомер марки «Aristoflex AVC» у концентрації 1 %.

ВИСНОВКИ

Створення нових дерматологічних препаратів для лікування пролежнів із ранозагоювальною та антибактеріальною дією в Україні є актуальним питанням сьогодення. Проведені експериментальні дослідження дозволили обрати раціональний гелеутворювач – «Aristoflex AVC» у концентрації 1 %, який легко диспергується з водою та не потребує додавання нейтралізатора. Доведено, що обрана основа має оптимальні споживчі, структурно-механічні та фізико-хімічні властивості.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Климишвили А. Д. Профилактика и лечение пролежней. *Медицина неотложных состояний*. 2007. № 5 (12). С. 99–103.
2. Мусалатов Х. А. Лечение пролежней у больных с повреждением позвоночника и спинного мозга. *Медицинская помощь*. 2002. № 3. С. 22–28.
3. Климишвили А. Д. Профилактика и лечение пролежней. *Русский медицинский журнал*. 2004. № 12. С. 706.
4. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологи / Н. А. Ляпунов и др. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 5. С. 22–33.
5. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3 (28). С. 276–280. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145211>.
6. Малкин А. Я., Исаев А. И. Реология: концепции, методы, приложения. Санкт-Петербург : Профессия, 2007. 557 с.
7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів. вищ. фармацевт. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
8. Carbopol® Ultrez 10 Polymer. Technical Data Sheet (TDS-225). Lubrizol. Cleveland, 2002.

REFERENCES

1. Klimiashvili, A. D. (2007). *Meditsina neotlozhnyih sostoyaniy*, 5 (12), 99–103.
2. Musalato, H. A. (2002). *Meditsinskaia pomoshch*, 3, 22–28.
3. Klimiashvili, A. D. (2004). *Russkii meditsinskii zhurnal*, 12, 40–45.
4. Liapunov N. A., Bezuhlaia, E. P., Zinchenko, I. A., Liapunov, A. N., Stolper, Yu. M. (2014). *Farmatsevticheskaia otrasl*, 5, 22–33.
5. Rukhmakova, O. A., Karpenko, I. A., Yarnykh, T. H. (2018). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3 (28), 276–280. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145211>.
6. Malkin, A. Ya., Isaev, A. I. (2007). *Reolohiia: kontseptsii, metody, prilozheniia*. Saint Petersburg: Professiya, 557.
7. Pertsev, I. M. et al. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tehnolohii likiv: vplyv na tehnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtichnu efektyvnist*. Kharkiv : Zoloti storinky, 600.
8. Carbopol® Ultrez 10 Polymer. Technical Data Sheet (TDS-225). (2002). *Lubrizol*. Cleveland.

Відомості про авторів:

Мельник Г. М., докторант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.
E-mail: tl@nuph.edu.ua

Ярних Т. Г., докторка фарм. наук, професорка, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Буряк М. В., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Information about authors:

Melnyk G., doctoral student, of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.
E-mail: tl@nuph.edu.ua

Yarnykh T., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Buryak M., Candidate of Pharmacy (PhD.), associate professor of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Сведения об авторах:

Мельник Г. Н., докторант кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Ярных Т. Г., доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Буряк М. В., кандидат фарм. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Надійшла до редакції 16.12.2020 р.