

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Zuikina S.

*candidate of pharmaceutical sciences,
assistant professor*

*National university of Pharmacy,
Kharkiv, Ukraine*

Vyshnevska L.

*doctor of pharmacy, professor
National university of Pharmacy,
Kharkiv, Ukraine*

PHARMACOTECHNOLOGICAL RESEARCH ON THE CHOICE OF A GELPHROPHYLIC BEIGLE FRAGMENT FOR THE TREATMENT OF MASTOPATHY

Зуйкіна С. С.

*кандидат фармацевтичних наук, доцент
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

Вишнеvsька Л. І.

*д. фарм. н., професорка,
завідувачка кафедри аптечної технології ліків
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ГІДРОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ БІГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ

Abstract. The experimental justification of the composition of the hydrogel fraction basis as a bigel component for the use in the scheme of complex mastopathy therapy is presented in the paper. Pharmacotechnological studies of rheological and textural parameters of experimental samples were carried out. On basis of the results obtained the gel-forming agent was selected and its concentration was determined. Based on the study of moisture retention and absorption properties of the developed samples, a hydrophilic non-aqueous solvent was selected.

Анотація. У роботі представлено експериментальне обґрунтування складу основи фракції гідрогелю як складової бігелю для застосування в схемі комплексної терапії мастопатії. Проведені фармакотехнологічні дослідження реологічних параметрів, текстурних показників експериментальних зразків, за результатами яких обрано гелеутворювач, визначена його концентрація. На основі вивчення вологоутримувальних та абсорбційних властивостей розроблених зразків обрано гідрофільний неводний розчинник.

Keywords: *hydrogel, bigel, texture analysis, rheology, hydrophilic non-aqueous solvent, mastopathy.*

Ключові слова: *гідрогель, бігель текстурний аналіз, реологія, гідрофільний неводний розчинник, мастопатія.*

Вступ. Проблема лікування мастопатії, зважаючи на великий ризик злоякісних новоутворень, є важливою і вимагає сучасних підходів до фармрозробки лікарських препаратів, що застосовуються в комплексній терапії захворювання.

Загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів стандартизований в керівництві ICH Q8 [1]. В Україні прийнято гармонізоване з ним керівництво СТ-Н МОЗУ 42-3.0: 2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [5, 9].

Відповідно до Керівництва ICH Q10, яке регламентує фармацевтичну систему якості, фармацевтична розробка є першим етапом життєвого циклу препаратів, а перенесення

(трансфер) технології другим етапом, який передуює промислового виробництва [3].

Фармацевтична система якості повинна бути націлена на досягнення якості продукції, встановлення і підтримання контрольованого стану, сприяння постійному поліпшенню. Мета фармацевтичної розробки – створити препарат належної якості і обґрунтувати процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію з заданими функціональними характеристиками [4].

Лікарські препарати, представлені лікарською формою бігель є перспективними для медичної і фармацевтичної галузі, так як вони забезпечують необхідну фармакотерапевтичну дію, мають переваги перед мазями, при їх нанесенні на шкіру не порушується її дихальна функція, не втрачається волога, присутність органо- і гідрофаз дозволяє

досягти пролонгування дії лікарського препарату, структурованість кожної з фаз бігелю – органо- та гідрогелю дозволяють досягти механічної стійкості та високих споживчих якостей препарату [7,8].

Критеріями вибору оптимального гелеутворювача є: особливості фізико-хімічних властивостей; концентрація, яка б забезпечувала необхідну в'язкість і стабільність гелю; можливість регулювання структурно-механічних властивостей; відсутність токсичної дії, хімічну сумісність; технологічну зручність; стабільність розробленого препарату в процесі зберігання; задовільні сенсорні властивості; економічну доцільність [2,6].

На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує достатньо широкий асортимент м'яких лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва, в тому числі і гелів, для застосування у дерматологічній практиці. Проте, відсутній гель, для комплексної терапії мастопатії, тому, розробка такого лікарського засобу є актуальною.

Мета роботи. Метою роботи стала фармацевтична розробка основи гідрогелю як складової бігелю для лікування мастопатії. Як

активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що входять до гідрофільної фракції бігелю, попередніми дослідженнями були обрані: індометацин – похідне індолу, що дуже добре зарекомендував себе у боротьбі з новоутвореннями молочної залози, гормонівмісна субстанція природного походження – екстракт хмелю шишок рідкий (1: 2), як речовини, що мають добру розсмоктувальну дію до складу гелю ввели калію йодид та магнію сульфат [12].

Матеріали та методи дослідження. В якості об'єктів дослідження розглядали наступні гелеутворювачі: гедроксиетилцелюлозу (ГЕЦ) марки Natrosol 250 L, , карбопол марки Ultres 21, натрію альгінат «Sodium alginate», виробництва фірми «Hairhang Co.,Ltd.». Як гідрофільні неводні розчинники (ГНР) досліджували гліцерол та пропіленгліколь. В роботі використані методи фармакотехнологічних досліджень.

Отримані результати та їх обговорення. Склади експериментальних зразків наведено у табл.1.

Таблиця 1

Склади експериментальних зразків основи гідрогелю

№ зразка	ГЕЦ, г	Карбопол, г	Натрію альгінат, г	Гліцерол, г	Трометамол, г	Вода очищена, г
1.	2,0					до 100,0
2.	2,5					до 100,0
3.	3,0					до 100,0
4.		0,5			0,5	до 100,0
5.		1,0			1,0	до 100,0
6.		1,5			1,5	до 100,0
7.			5,0	5,0		до 100,0
8.			7,5	5,0		до 100,0
9.			10,0	5,0		до 100,0

Спираючись на попередні результати досліджень низки науковців та власних досліджень, вивчали зразки ГЕЦ Natrosol 250 L з концентрацією від 2 до 3 % [1, 13].

Зразки гідрогелю гідроксиетилцелюлози Natrosol 250 L виготовляли за наступною технологією: розраховану кількість гелеутворювача заливали водою кімнатної температури (15 – 20 °C від зазначеної маси гелю), залишали на 2 год для набухання, після чого нагрівали до температури 80 – 90 °C до повного розчинення субстанції, повільно перемішуючи. Отримували прозорі, без запаху, нелипкі гелі без грудочок та бульбашок повітря.

Другим досліджуваним гелеутворювачем обрали карбопол (карбомер) Ultres 21. Він являє собою зшиті полімери акрилової кислоти, марки яких різняться за показниками прозорості, здатності до загущення, ступенем очищення та ін. Карбополи вирізняє висока загущувальна здатність при низьких концентраціях – 0,5 – 2 %, проте з метою корекції кислого середовища необхідно є стадія нейтралізації гелю.

Для отримання гідрогелів карбополу Ultres 21, полімер наносили тонким шаром на поверхню води

очищеної і залишали для набухання при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Після набухання для утворення стабільного гелю проводили нейтралізацію трометамолом. М'якість, рівномірний розподіл діючої речовини, в'язкість і структурна стійкість гелю на основі карбополу залежить багато в чому від рН середовища. Зміна ефективної в'язкості, залежно від використаного нейтралізуючого агента, пояснюється різним механізмом нейтралізації, що призводить до порушення внутрішньомолекулярних зв'язків. При нейтралізації амінами асоціація карбоксильних груп частково пригнічується за рахунок утворення комплексів з аміногрупою як молекулярного, так і іонного типу [2].

Отримані зразки гелю на основі карбополу Ultres 21 мали менш задовільні органолептичні властивості, ніж зразки гелю ГЕЦ за показниками прозорості та однорідності. Порівнюючи зовнішній вигляд гелевих основ на основі ГЕЦ Natrosol 250 L та карбополу Ultres 21 можемо стверджувати, що зразки на основі ГЕЦ Natrosol 250 L мають більш однорідну текстуру.

Наступним дослідженим гелеутворювачем став натрію альгінат «Sodium alginate» – сіль

альгінової кислоти, що містить у складі залишки β -D-мануронової (I) і α -L-гулуринової (II) кислот, з'єднані β -глікозидними зв'язками. Утворює світло-жовті гідрогелі зі специфічним слабким запахом у діапазоні pH від 4 до 10. Гелеві основи з задовільними структурно-механічними властивостями утворюються в діапазоні концентрацій від 5 до 10 %. Для прискорення процесу гелеутворення проводять попереднє диспергування натрію альгінату з гідрофільними

неводними розчинниками (пропіленгліколем, етанолом, гліцеролом та ін.).

Технологія отримання зразків гідрогелю полягала в наступному: натрію альгінат солубілізували гліцеролом, додавали воду очищену, суміш перемішували при середніх обертах мішалки впродовж 10 – 15 хв. Отримували прозорий гель світло-жовтого кольору. Органолептичну оцінку показника консистенції гелів на основі натрію альгінату «Sodium alginate» наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Органолептична оцінка консистенції альгінатних гелів

Концентрація альгінату натрію в розчині, %	Органолептична оцінка
5	Консистенція однорідна, вязка, текуча, добре жельована
7,5	Консистенція однорідна, дуже вязка, густа, малотекуча, сильно жельована
10	Консистенція однорідна, дуже вязка, дуже густа, щільна, практично нетекуча, дуже сильно жельована

Наступним етапом роботи стало вивчення залежності показника в'язкості зразків від концентрації гелеутворювачів (рис. 1).

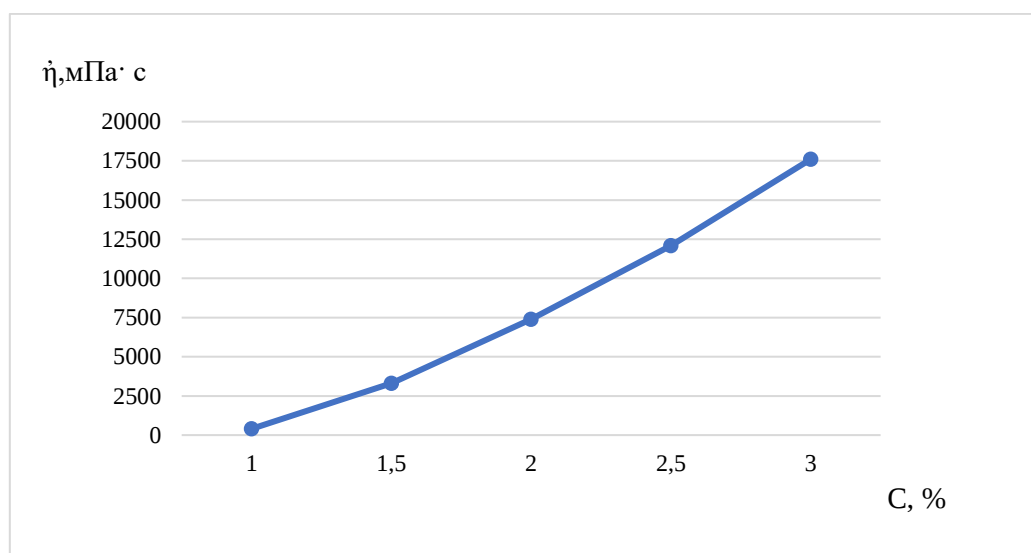


Рис. 1 Результати дослідження в'язкості гелів ГЕЦ марки Natrosol 250 L у діапазоні концентрацій 0,5 – 3,5 %

Як свідчать результати попередніх досліджень, структурна в'язкість зразків різко підвищується зі збільшенням концентрації ГЕЦ Natrosol 250 L в досліджуваному інтервалі концентрацій (від 1,5 до 3 %) (рис. 1). Зразки з концентрацією до 0,5 % були рідкими, а з

концентрацією вище 3 % – дуже густими, з грудками, що в подальшому може створити труднощі при розробці препарату і його застосуванні, тому дані зразки були відразу виключені з експерименту.

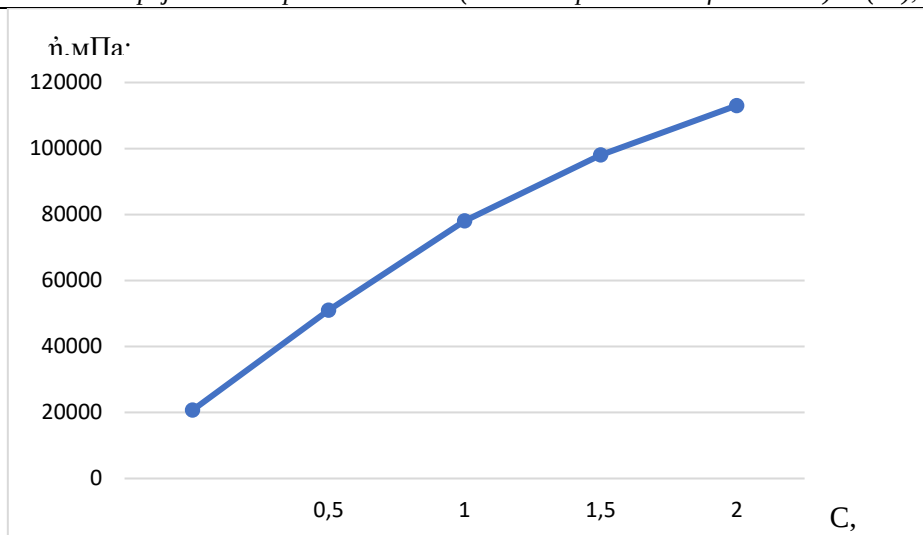


Рис. 2 Результати дослідження в'язкості гелів карбополу Ultres 21 залежно від концентрації 0,5 – 1,5 %

Кількість карбополу в гелі суттєво впливає на реологічні властивості системи [7, 10]. Гель з концентрацією в інтервалі 0,5 – 1,5 % має добру плинність і в'язкість. Якщо концентрація

перевищує 2 %, спочатку утворюється неоднорідна водна дисперсія, після нейтралізації – щільний гель. Це служить причиною нерівномірного розподілу діючої речовини в отриманому гелі.

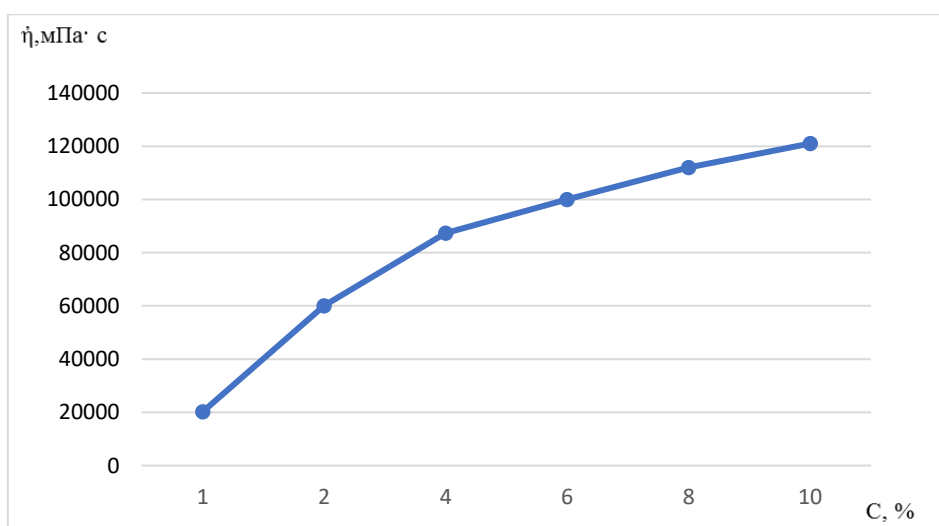


Рис. 3 Результати дослідження в'язкості гелів натрію альгінату в діапазоні концентрацій 5 – 10 %

Отже, з огляду на значення в'язкості альгінатних гелів, результатів дослідження мікробіологічної чистоти зразків, подальшим дослідженням піддавали зразки гелів на основі ГЕЦ Natrosol 250 L та карбополу.

Для вибору оптимального гелеутворювача було проведено вивчення текстури зразків гідрогелю на основі карбополу та гідроксіетилцелюлози.

Текстура визначається як комбінація механічних, геометричних і поверхневих властивостей, що сприймається за допомогою механічних, тактильних, візуальних і слухових рецепторів. Текстурильний аналіз використовує різні методи для кількісних вимірювань властивостей

досліджуваного об'єкта. Найбільш важливі з них є механічні, а також аналіз зображень, які можуть бути використані для визначення характеристик оптичних (візуальних) властивостей аналізованого об'єкта. Механічний аналіз текстури широко використовується для визначення характеристик продукту в харчовій, косметичній та фармацевтичній промисловості [10, 11].

Аналіз текстури розроблених експериментальних зразків гелів ГЕЦ Natrosol 250 L та карбополу проводили з використанням аналізатора текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, UK). Всі тести були проведені при кімнатній температурі (25 ± 2 °C) і повторювали три рази.

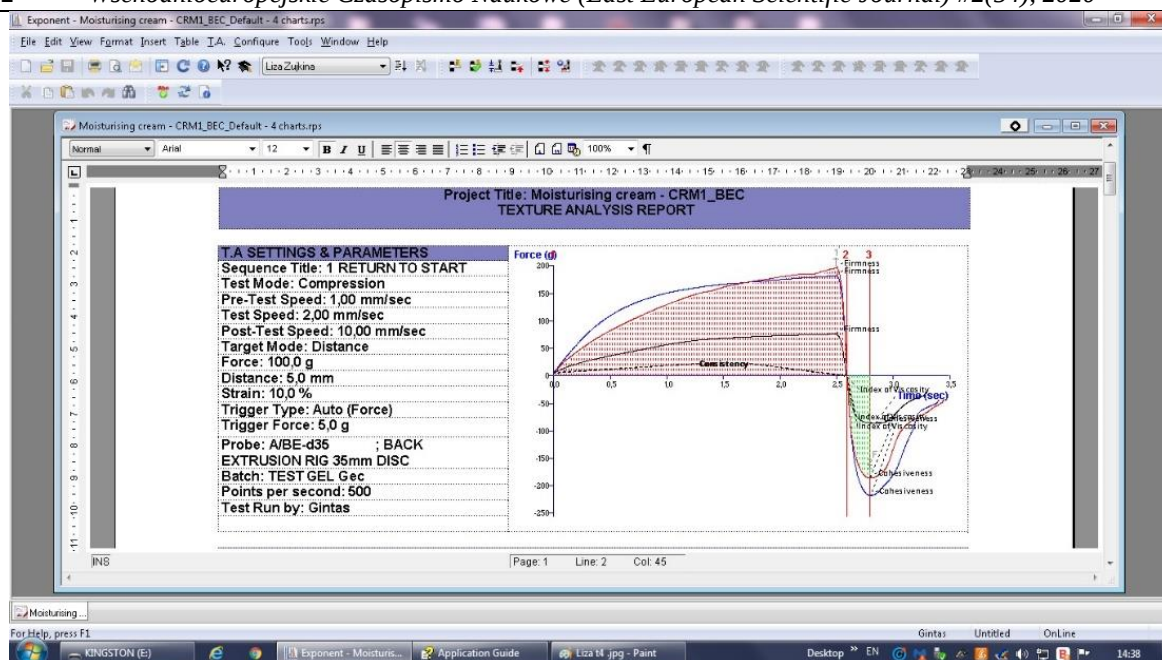


Рис. 4. Графік визначення текстури зразків гідрогелю ГЕЦ Natrosol 250 L

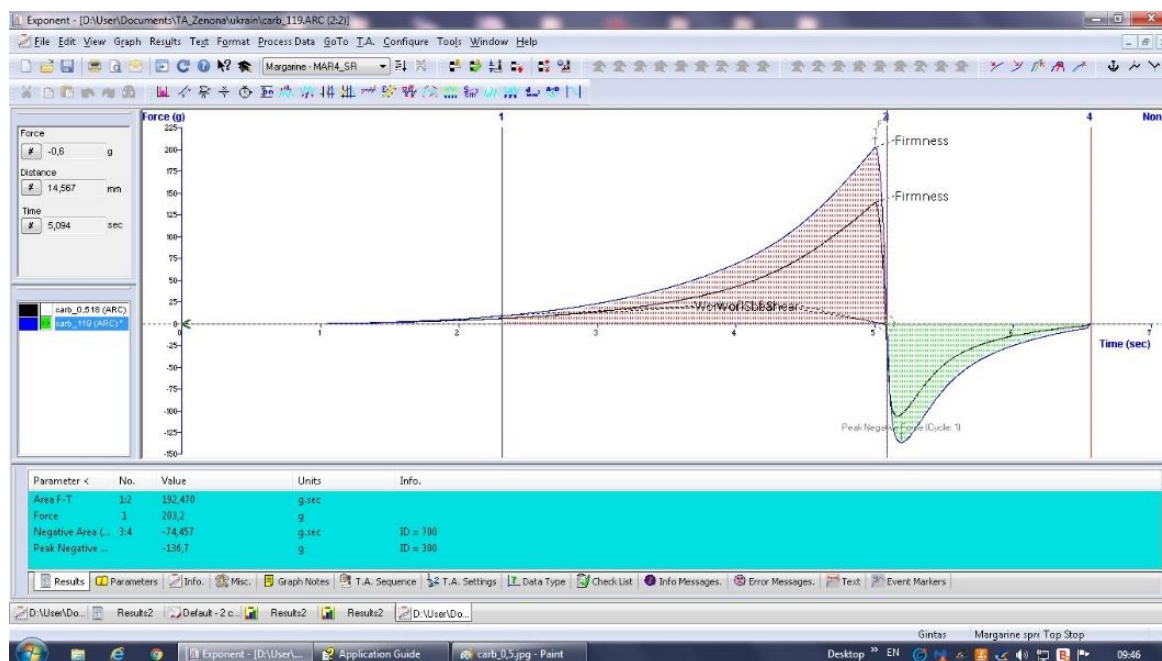


Рис. 5. Графік визначення текстури зразків гідрогелю карбополу Ultres 21

Використовуючи комп'ютерну програму Ехронт, були виміряні параметри текстури: сила деформації зразка, (максимальна сила), і напруга зсуву (площа під кривим). Для проведення експерименту використовували конусоподібний зонд. Обрані параметри: глибина 15 мм, швидкість 3,0 мм/с. Кожен тест повторювали 3 рази, знаходили середнє значення та обчислювали стандартне відхилення.

Зважаючи на результати аналізу текстури (рис 4, 5) можемо стверджувати, що зразки на основі карбополу мають більший показник адгезивності, є більш липкими.

Приймаючи до уваги натуральне походження гідроксіетилцелюлози, відсутність стадії нейтралізації в технології отримання гелю,

органолептичні та текстурні характеристики досліджуваних зразків, доцільним при розробці лікарського препарату в ролі гелеутворювача є використання ГЕЦ Natrosol 250 L у концентрації 2 %.

Виходячи з особливостей протікання мастопатії, що супроводжується набряком тканин молочної залози, для досягнення більш повного вивільнення діючих речовин із розробленої основи та кращого їх проникнення, з метою створення лікарського засобу зі стабільними консистентними властивостями, була розглянута можливість уведення в основу гелю гідрофільного неводного розчинника (ГНР).

З метою обґрунтування вибору гідрофільного неводного розчинника нами була досліджена

залежність адсорбційної та вологоутримувальної здатності модельних зразків гідрогелевих основ гідроксіетилцелюлози від природи та концентрації

ГНР. Як об'єкти використовували гліцерол та пропіленгліколь (ПЕГ) у концентрації від 5 до 10 %.

Склад дослідних модельних зразків основ гелів наведено в табл. 3

Таблиця 3

Склади дослідних зразків основи гідрогелю

Компонент	Маса/ номер зразка						
	1	2	3	4	5	6	7
ГЕЦ Natrosol 250 L	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Гліцерол		5,0	7,5	10			
Пропіленгліколь					5,0	7,5	10,0
Вода очищена	до 100,0						

Осмотичну активність дослідних зразків вивчали при температурі 37 ± 1 °C у дослідах *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з інертного пористого целюлозного матеріалу Suporphan Type 150 pm з наважкою гелевої основи 10,0 г. Визначення маси внутрішнього циліндра діалізатора проводили через кожну годину. Кількість рідини, яку поглинає основа, виражали у відсотках до маси зразка. Зразки витримували у термостаті ТС80М-2, зважували на терезах ВЛТК-500 з точністю $\pm 0,01$.

Залежність адсорбційної здатності дослідних зразків гідрогелевих основ від складу наведено на рис. 5.

Як видно з рис. 5, введення до складу основи 2 % ГЕЦ Natrosol 250 L ГНР значно збільшує адсорбційну здатність отриманих зразків гелів. Найбільший вплив на осмотичну активність має пропіленгліколь у концентрації 7,5 і 10 % та гліцерол у концентрації 10 %.

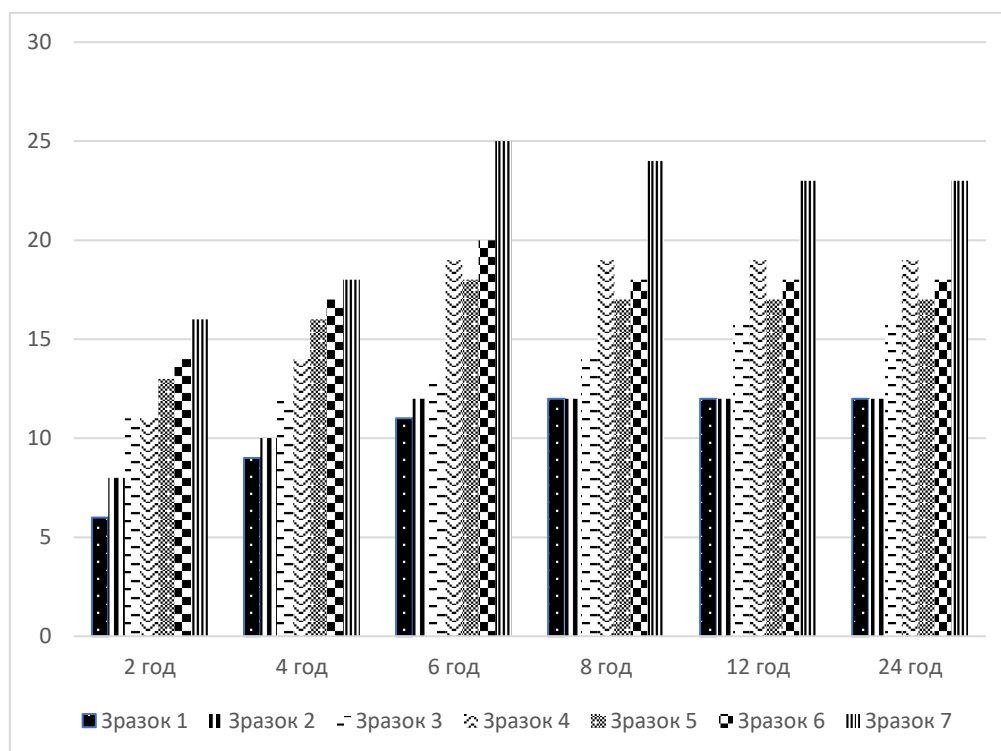


Рис. 5. Діаграма адсорбційної здатності зразків гелевої основи залежно від ГНР та його концентрації

Виходячи з результатів, наведених на рисунку 5, досліджувані зразки мали досить помірні осмотичні властивості. В ході експерименту відмічено, що основа без ГНР максимальну кількість води абсорбувала протягом 4 год, із

пропіленгліколем та гліцеролом – 6 год, після чого процес гальмувався і проходив у зворотному напрямі (12 – 24 год), що підтверджує помірні дегідратувальні властивості обраних ГНР і зворотні дифузійні процеси. Основа з додаванням гліцеролу

в кількості 10 % (зразок 4) мала досить суттєві більш сталі показники, майже не спричиняла втрати води після 6 годин експерименту, в той час, як зразки № 6 та 7 поступово, але втрачали її.

Вологоутримувальну здатність зразків гідрогелю визначали за допомогою вологоміра AXIS серії AGS на основі вагів AG. Зміни маси

зразків фіксували при температурі 105 °C протягом 25 хв. Наважку гелю поміщали на ваги, фіксували масу ($\pm 0,001$) та закривали автокерамічним нагрівачем. Пристрій автоматично фіксує час і відсоток втрати маси. Результати досліджень наведено в табл. 4.

Таблиця 4

**Здатність досліджуваних зразків основи гідрогелю до утримання вологи
(температура 105 °C, n = 5)**

Зразок	Час доведення до постійної маси, хв	Залишкова маса зразка, %
1	20,5	97,53 $\pm$ 0,8
2	25,5	94,64 $\pm$ 0,7
3	26,4	93,55 $\pm$ 0,7
4	27,8	92,55 $\pm$ 0,4
5	28,5	93,56 $\pm$ 0,6
6	28,9	92,16 $\pm$ 0,6
7	29,2	91,15 $\pm$ 0,6

Як видно з даних табл. 4, уведення до складу гелю ГНР збільшує вологоутримувальну здатність гідрогелю, тим самим підвищуючи його стабільність протягом зберігання. Порівняно з основою без ГНР, уведення гліцеролу чи пропіленгліколю значно зменшує втрати маси зразків основи гідрогелю. Зразки № 4 та 6 майже не відрізняються за показниками вологоутримання, проте більш сталі значення адсорбційної здатності зразка № 4 дають змогу використовувати в якості ГНР гліцерол в концентрації 10 %.

Остаточний висновок про можливість використання гліцеролу у складі основи гідрогелю можливо зробити лише після низки досліджень впливу на показник осмотичної активності та вологоутримувальних властивостей гліцеролу та етанолу, який буде містити гідрогель в якості розчинника одного з АФІ – індометацину.

Висновок. Спираючись на результати реологічних досліджень та текстурного аналізу обрано гелеутворювач – гідроксіетилцелюлозу та визначено його концентрацію, що становить 2 %. З метою запобігання висиханню водної фази в гелі, підвищення рівня вивільнення та всмоктування діючих речовин, обґрунтована можливість використання неводного гідрофільного розчинника – гліцеролу в концентрації 10 %.

Дослідження з вибору гідрогелю як складової бігелю можуть бути продовжені

Література.

1. Лебединец О. В. Изучение ряда реопараметров гелевой основы с гидроксietилцеллюлозой. О. В. Лебединец, И. И. Баранова, И. М. Грубник Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. Вип. XXIII, №1. С. 55 – 57.
2. Ляпунов Н. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // Фармаком – 2001. – №2. С.52 – 61.
3. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 44 – 49.
4. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, И. А. Зинченко, А. Н. Ляпунов, Ю. М. Столпер «Фармацевтическая отрасль», октябрь № 5 (46). 2014 С. 22 – 31
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. // Стандартизація фармацевтичної продукції. – Київ, МОЗ України, 2012. – С. 519 – 544.
6. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Удосконалення складу гелі-маски з соком кропиви дводомної, що призначена для нашкірного застосування при телогеновій алопеції. М. І.

Федоровська, Н. П. Половко, О. П. Стрілець. Фармацевтичний журнал. 2019. № 2. С. 12 – 18.

7. Ahmad Shakeel. Key characteristics and modeling of bigels systems: A review Ahmad Shakeel, Ujala Farooq, Tanveer Iqbal, Saima Yasin, Francesca R. Lupi, Domenico Gabriele Materials Science & Engineering C 97 (2019) 932 – 953.

8. Arthur J. Martins. Hybrid gels: Influence of oleogel / hydrogel ratio on rheological and textural properties. Arthur J. Martins, Pedro Silvaa, Filipe Maciela, Lorenzo M. Pastranab, Rosiane Lopes Cunhac, Miguel A. Cerqueirab, Antonio A. Vicente. Food Research International 116 (2019) 1298 – 1305.

9. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development). June 2009.

10. Giedre Kasparaviciene. Formulation and Characterization of Potential Antifungal Oleogel with Essential Oil of Thyme. Giedre Kasparaviciene, Zenona Kalveniene, Alvydas Pavilonis, Ruta Marksiene, Jurgita Dauksiene, Jurga Bernatoniene

Evidence-based complementary and alternative medicine. Volume 2018. Article ID 9431819, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9431819>.

11. Julia Hurler. Improved texture analysis for hydrogel characterization: gel cohesiveness, adhesiveness, and hardness. Julia Hurler, Andre ' Engesland, Bahador Poorahmary Kermany, Natas 'a S 'kalko-Basnet. Journal of Applied Polymer Science 2012. Vol. 125. P. 180 – 188.

12. Zuikina S. Research on the development of the basis of combined gel for mastopathy treatment / Svetlana Zuikina, Lilia Vyshnevskaa Mat. the 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” is organized by Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy. November 15th, 2019 Kaunas, Lithuania. 2019. P. 107.

13. Vladyslav Postoy. Study of rheological behaviour of hydroxyethyl cellulose gels in the development of the composition and technology of the medicine with anti-inflammatory activity. Vladyslav Postoy. Halina Kukhtenko, Liliia Vyshnevskaa, Ievgenii Gladukh, Kateryna Semchenko. Pharmacia. 2019. № 66(4). P. 187 – 192.