

РОЗРОБКА БІОРЕВІТАЛІЗАНТУ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ ТА МАНІТУ

Соколенко А. С., Ложечка А. С.

Науковий керівник: Алмакаєв М. С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

nastya.socolenco@gmail.com

Вступ. Суть біоревіталізації полягає в усуненні дефіциту гіалуронової кислоти в шкірі. Чим старша людина, тим більше цей дефіцит відчувається. Ін'єкції з гіалуроновою кислотою (ГК) дозволяють уповільнити процес старіння, а отже, продовжити молодість.

Користь гіалуронової кислоти для шкіри очевидна і безперечна, але попри спроби зробити біоревіталізацію ще більш ефективнішою за рахунок збільшення концентрації гіалуронату не призвели до бажаного результату.

ГК – природний кислий мукополісахарид, що складається з залишків D – глюкуронової кислоти і N-ацетил-D-глюкозаміну. Хімічна структура ГК визначає різноманіття її біологічних функцій: основний компонент позаклітинного матриксу дерми, відіграє важливу роль у процесах взаємодії клітин; має високу здатність утримувати воду; створює оптимальні фізіологічні умови для проліферації, синтетичної активності фібробластів та природних оновлень структури дерми; має високі антиоксидантні властивості.

Ефективність препаратів для біоревіталізації можна збільшити за допомогою комбінації з іншими компонентами, що підсилюють дію ГК, наприклад, амінокислоти, маніт.

Маніт – осмотичний діуретик, який давно використовується як сечогінний та протинабряковий засіб у кардіології. Тепер він знайшов застосування у косметології. Маніт підвищує осмотичний тиск плазми, завдяки чому рідина з тканин переходить у судинне русло. Крім того, маніт має антиоксидантну дію, тобто бореться з вільними радикалами – агресивними молекулами, які вважаються однією з основних причин старіння шкіри. На жаль, ГК сама по собі антиоксидантом не є, у неї інше призначення, тому добавки, що нейтралізують вільні радикали, підвищують ефективність біоревіталізанта.

Мета дослідження. Метою наших досліджень було створення комбінованого ін'єкційного препарату на основі ГК у концентрації 0,8 – 1,4 % з манітом 0,3 – 0,5 %.

Матеріали та методи. Як активні інгредієнти використовували високомолекулярну натрієву сіль ГК – натрію гіалуронат (с.S6221020, виробництва фірми "Merck", Німеччина), манітол фірми "Sinoway International (Jiangsu) Co., Ltd", Китай.

В якості допоміжних речовин використовували широко відомі при приготуванні парентеральних розчинів: натрію хлорид, натрію метабісульфіт., натрію гідрофосфат безводний, натрію дигідрофосфат. Їхня якість відповідала вимогам ДФУ та/або ЕФ. Розчинник – вода для ін'єкцій відповідно до вимог ДФУ. Використували фізико-хімічні, фармако-технологічні методи також відповідно до вимог ДФУ. Потенціометричним методом вимірювали рН середовища розчину.

Результати дослідження. Для приготування стабільного розчину вивчали фізико-хімічні властивості вихідних інгредієнтів. Обидві діючі речовини у вибраних концентраціях добре розчинні у воді для ін'єкцій, але мають різне значення рН розчинів. Водневий показник є важливим параметром, що, з одного боку, впливає на розчинність і стабільність діючих речовин, а, з іншого боку – на фармакотерапевтичну активність препарату. У разі необхідності ця умова досягається введенням у препарат буферних сумішей із заданими значеннями рН.

Так, з літературних джерел відомо, що водні розчини гіалуронату натрію в досліджуваній концентрації мають інтервал рН 6,0-7,5, а розчин монопрепарату маніту мають рівень рН в інтервалі 4,5-7,0. Попередні дослідження показали, що для стабільної спільної присутності у водний розчин необхідно вводити буферні суміші з рН від 6,5 до 7,5. В ін'єкційних розчинах використовують різні буферні суміші: ацетатні, фосфатні, цитратні. Були напрацьовані серії препарату з критичними інтервалами рН розчинів, отримані додаванням 0,1М розчину натрію гідроокису або 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти. Результати досліджень дозволили зробити вибір на фосфатній буферній суміші з рН $7,2 \pm 2$.

Фосфатний буфер є найбільш фізіологічно прийнятним, оскільки його компоненти відносяться до нетоксичних для клітин і є невеликі зміни рН зі зміною температури. Тому нами вивчався вплив натрію дигідрофосфату дигідрату та динатрію фосфату додекагідрату, що створюють рН 7,2 у кількостях, взятих з літературних джерел. Для подальших напрацьовань дослідних серій препарату було уточнено співвідношення фосфатного буферу $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} : \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ у кількості відповідно 0,16 %:0,85 %.

Отже, комбінований ін'єкційний розчин (ГК) з манітом є складною системою, що складається з діючих і допоміжних речовин, які знаходяться в розчині у вигляді іонів, молекул, здатних дисоціювати, вступати в реакції в залежності від умов і порядку проведення процесу приготування.

Тому важливим етапом досліджень було встановлення технологічних параметрів приготування розчину. Це такі показники: порядок введення компонентів у розчин, температурний та часовий режими приготування, швидкість та час перемішування розчину.

При дослідженні розчинності субстанцій було встановлено, що натрію гіалуронат необхідно розчиняти при температурі не вище 25°C , а маніт краще розчинний при підвищеній температурі.

Тому було досліджено, та встановлено, що натрію гіалуронат краще розчиняти в окремій ємності при температурі води для ін'єкцій $20 - 25^\circ\text{C}$. У реактор для приготування розчину завантажували розраховану кількість води для ін'єкцій при температурі $60 - 70^\circ\text{C}$ та додавали розраховану кількість натрію дигідрофосфату дигідрату та динатрію фосфату додекагідрату, перемішували 10 – 15 хв. та додавали маніт, перемішували 10 – 15 хв. Потім до розчину додавали розчинений гіалуронат натрію з окремої ємності, перемішували.

Висновки. В результаті досліджень вивчено залежність стабільності від температурного режиму приготування розчину та порядку введення компонентів. Також встановлено залежність стабільності розчину від рН середовища та рекомендовано застосовувати фосфатний буфер з рН $7,2 \pm 2$.

Таким чином, на даному етапі досліджено низку критичних факторів, які надалі будуть використані для уточнення технологічних параметрів приготування розчину. Проведені дослідження показують перспективність подальшого вивчення стабільності препарату та розробки науково-технічної документації, необхідної для впровадження в промислове виробництво та медичну практику комбінованого препарату для біоревіталізації.