

Рекомендована д.ф.н., професором О.А.Рубан

УДК 615.454.014.22

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ОСНОВИ-НОСІЯ ГЕЛЮ “АЛЬГОЗАН”

Д.С.Пуляєв, В.О.Грудько, В.І.Чуєшов

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати досліджень з вибору оптимальної основи гелю для лікування захворювань опорно-рухового апарату. Встановлено, що вид основи-носія суттєво впливає на вивільнення диклофенаку діетиламіну та суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин. Вивчено осмотичну активність зразків гелю залежно від складу основи. Доведено, що найменшу осмотичну активність має гелева основа, яку доцільно використовувати для подальших досліджень.

При виборі складових маzewої основи важливо враховувати біофармацевтичні аспекти [3, 5]. Для вивчення вивільнення діючих речовини із модельних основ-носіїв використовують методи *in vitro* та *in vivo*. На перших етапах досліджень доцільно використовувати методи *in vitro*, тому що вони доступні, прості та потребують менших матеріальних та інструментальних затрат при проведенні визначення біодоступності діючих речовин, ніж методи *in vivo*. Найбільш поширеним методом *in vitro* є метод рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану з природних або штучних матеріалів. На цій підставі було досліджено кінетику вивільнення діючих речовин з модельних зразків методом дифузії у рідке середовище крізь напівпроникну мембрану [7].

Матеріали та методи

Враховуючи фізико-хімічні властивості діючих речовин для їх кількісного визначення в діалізаті використовували спектрофотометричний метод. Як діалізне середовище — воду очищену. Враховуючи одержані дані досліджень по розчинності діючих речовин та негативний вплив гідрофобних основ під час застосування, нами були обрані модельні зразки, склад яких наведений у таблиці [4, 9].

Результати та їх обговорення

З метою визначення концентрації діючих речовин у діалізаті нами були досліджені їх адсорбційні спектри.

Спектр розчину диклофенаку діетиламіну в воді очищеній містить широку, інтенсивну смугу поглинання з максимумом при 275 нм, що відповідає рОр переходам спряженої системи ароматичних циклів, яка може бути використана для кількісного визначення методом адсорбційної спектрофотометрії [6].

Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчину диклофенаку діетиламіну закону Бугера-Ламберта-Бера показала, що залежність оптичної

густини від концентрації диклофенаку діетиламіну в межах $0,2 \cdot 10^{-5}$ г/мл до $2,8 \cdot 10^{-5}$ г/мл має лінійний характер. У цих межах питомий показник поглинання є практично постійним і складає $292,80 \pm 8,78$.

Адсорбційний спектр реакційної суміші, отриманої при взаємодії розчину ФСЗ есцину з розчином заліза хлориду (III) у льодяній оцтовій (ЛОК) та концентрованої сірчаній кислотах у видимому світлі в межах від 490 до 575 нм, містить широкий інтенсивний максимум при λ_{\max} 540 нм, який може бути використаний для кількісного визначення суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин методом адсорбційної спектрофотометрії, що підтверджено даними літератури [10].

Градувальний графік для суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин у межах $0,15 \cdot 10^{-3}$ г/мл до $0,8 \cdot 10^{-3}$ г/мл також має лінійну залежність. У цих межах питомий показник поглинання є практично постійним і складає $31,69 \pm 0,63$.

Для визначення суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин нами була удосконалена методика, наведена в даних літератури [10].

Оптичну густину одержаних зразків діалізату визначали на спектрофотометрі у відповідній довжині хвилі в кюветі з товщиною шару 1 см. При необхідності відібрані зразки вміщували у відповідну мірну колбу і проводили розведення до одержання розчину з оптимальним значенням оптичної густини, що знаходиться в межах відповідності закону Бугера-Ламберта-Бера. Концентрації одержаних у результаті діалізу розчинів розраховували, використовуючи дані оптичної густини стандартних розчинів, одержаних при побудові градувальних графіків.

При розрахунку загальної кількості діючих речовин, що перейшли у розчин, враховували їх кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах.

Результати дослідження з вивчення вивільнення диклофенаку діетиламіну із різних за складом маzewих основ представлені на рис. 1.

На графіку видна залежність кількості диклофенаку діетиламіну, що перейшов у розчин від тривалості досліду. У розчин переходить тільки речовина, що міститься в прилеглих до мембрани шарах маси, подальше вивільнення затримується низькою швидкістю дифузії діючої речовини з верхніх шарів [1, 2].

Аналіз отриманих залежностей свідчить, що загальна кількість диклофенаку, яка перейшла у розчин, знаходиться в межах від $1,09 \cdot 10^{-3}$ г до $5,02 \cdot 10^{-3}$ г,

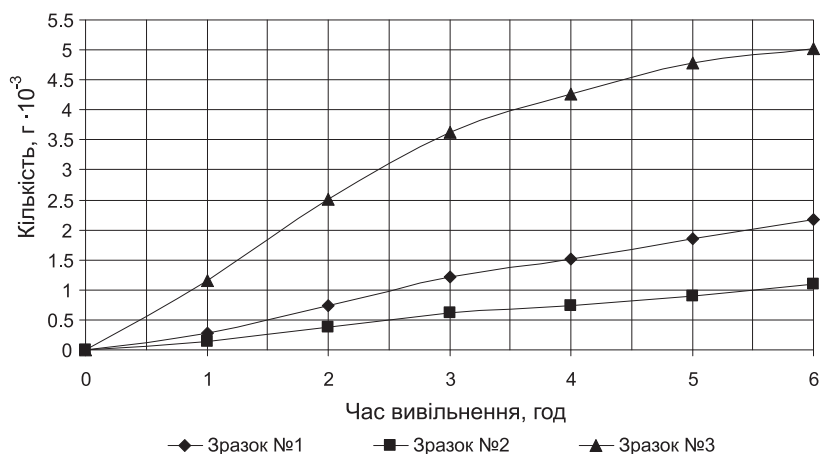


Рис. 1. Динаміка вивільнення диклофенаку діетиламіну з модельних основ.

Таблиця

Склад модельних мазевих основ

Зразок, №	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин, г
1	Гідрофільна	ПЕО-1500 ПЕО-400 Пропіленгліколь Етанол	41,5 41,5 12,0 5,0
2	Гідрофільна	Проксанол-268 ПЕО-400 Пропіленгліколь Етанол	20,0 45,0 30,0 5,0
3	Гелева	Карбопол Ultrez 10 Триетаноламін Пропіленгліколь Етанол Вода очищена	1,0 1,0 15,0 5,0 до 100,0

що складає відповідно 4,36-20,09% від його кількості у наважці.

Найбільша концентрація спостерігається в зразку №3. Вивільнення з цієї основи відбувається швидко і на шосту годину дослідження концентрація в діалізаті складає $5,02 \cdot 10^{-3}$ г. Цей факт можна пояснити доброю розчинністю диклофенаку у гідрофільних розчинниках, що входять до складу основи. У складі мазі на поліетиленоксидній (зразок 1) та проксаноловій основах (зразок 2) диклофенак зв'язується з полярними молекулами поліетиленоксидів водневими зв'язками і дифундує у розчин значно повільніше. Вивільнення проходить повільно, поступово зростає протягом всього часу експерименту і наприкінці становить $1,09 \cdot 10^{-3}$ г в зразку №2 та $2,18 \cdot 10^{-3}$ г в зразку №1 [8].

Динаміку вивільнення екстракту з насіння гіркокаштану з дослідних зразків наведено на рис. 2.

Як видно з даних, наведених на рис. 2, концентрація діючої речовини в діалізаті з часом збільшується, але вивільнення суттєво залежить від природи основи-носія. Оскільки в умовах експерименту вивільнення лікарської речовини відбувається у водне середовище, то його повнота залежить від розчинності у воді та розчинниках, що входять до складу модельної основи (ПЕО-400, ПГ, етанолі). Вивільнення суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин з поліетиленоксидної та гідрофільної

основи з проксанолом становить $2,04 \cdot 10^{-3}$ г, $1,48 \cdot 10^{-3}$ г відповідно. Це можна пояснити великою молекулярною масою поліетиленоксидів та практично нерозчинністю в них рослинного компоненту препарату. Також це обумовлено гіперосмолярною активністю поліетиленоксидної основи та переважанням процесу дифузії води в камеру з дослідним зразком над процесом дифузії рослинної речовини в камеру з водою, що підтверджується даними літе-

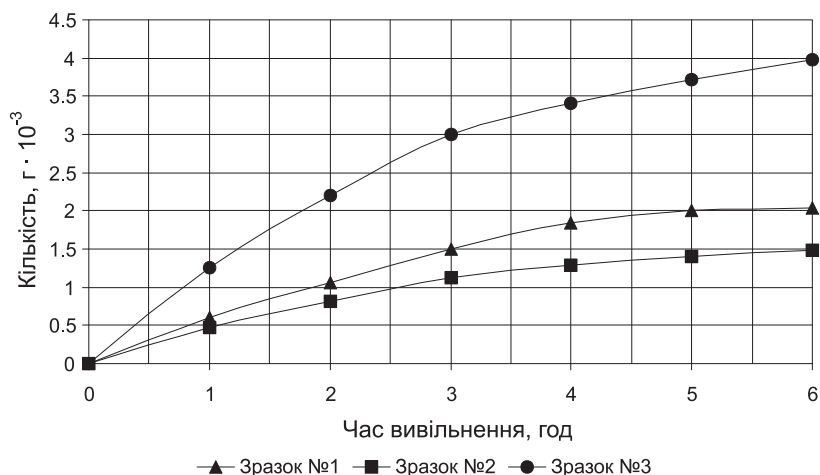


Рис. 2. Динаміка вивільнення суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин з модельних основ.

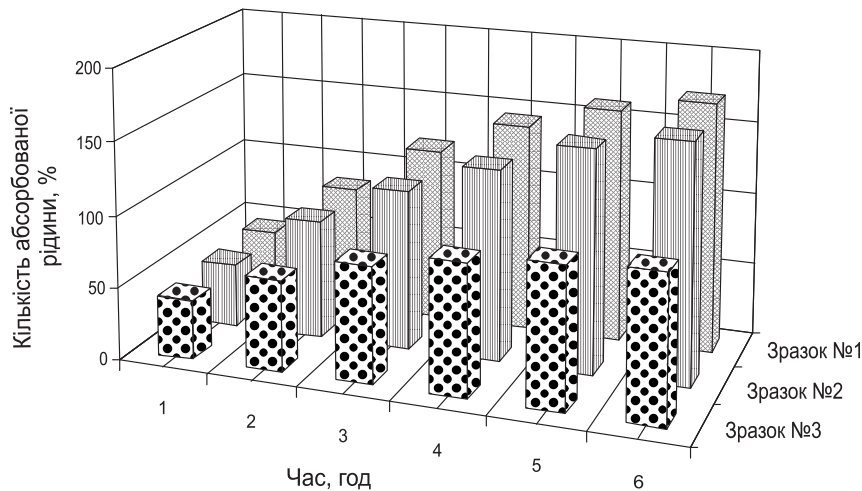


Рис. 3. Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу зразків №1-№3.

ратури та експерименту, результати якого наведені на рис. 3 [2].

Кількість есцину, що перейшла в діалізат з основи №3, значно більше в порівнянні з іншими основами і становить $3,98 \cdot 10^{-3}$ г. Це пояснюється відсутністю поліетиленоксидів та наявністю у складі основи речовин пенетруючої дії, таких як пропіленгліколь та спирт етиловий 96%. Саме для цих розчинників характерна подвійна спрямованість процесів дифузії: з одного боку, вони абсорбують воду, а з іншого — вивільняють діючі речовини крізь мембрану у камеру з водою, сприяючи тим самим вирівнюванню осмотичного тиску в обох камерах.

Як видно з рис. 3, зразок №3 має нижчу осмотичну активність, ніж зразки на поліетиленоксидній та проксаноловій основах (зразок 1 та 2 відповідно).

Результати проведених досліджень свідчать, що найбільш повно та динамічно лікарські речови-

ни вивільняються з гелевої основи. Встановлено, що найменшу осмотичну активність має зразок №3, який доцільно використовувати для подальших досліджень.

Таким чином, отримані дані дозволяють обґрунтувати вибір основи-носія нової м'якої лікарської форми під умовною назвою "Альгозан".

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вивільнення диклофенаку діетиламіну та тритерпенових сапонінів у перерахунок на есцин з модельних основ. Встановлено, що найбільшу повноту вивільнення діючих речовин забезпечує гелева основа.

2. Методом рівноважного діалізу обґрунтований вибір раціональної основи гелю, до складу якого входить карбопол Ultrez 10. Проведені дослідження підтвердили вплив типу основи на біодоступність діючих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. и др. // *Фармаком.* — 1999. — №1. — С. 26-29.
2. Ляпунов М.О., Воловик Н.В., Безугла О.П. та ін. // *Фармаком.* — 2003. — №3. — С. 55-61.
3. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В. и др. *Фармацевтические и биологические аспекты мазей.* — Х.: Золотые страницы, 2003. — 288 с.
4. Пуляев Д.С., Ковалевська І.В., Чуешов В.І. // *Вісник фармації.* — 2010. — №2 (62). — С. 22-25.
5. Anlar S., Capan Y., Hincal A.A. // *Pharmazie.* — 1993. — Vol. 48, №4. — P. 285-287.
6. *British Pharmacopoeia.* — London: HMSO Publication, 2007. — Vol. 1. — P. 664.
7. Krowczynski L., Krasowaka H. // *Bul. Inform. Inst. Przem. Pharm.* — 1975. — T. 23, №3. — S. 284-293.
8. Kanada M.K., Niscida A. // *Int. J. Pharm.* — 2000. — Vol. 199, №1. — P. 77-83.
9. Simovie S., Tamburic S., Milic-Askabic J. // *Int. J. Pharm.* — 1999. — Vol. 184, №2. — P. 207-217.
10. *The United States Pharmacopeia and the National Formulary: USP 30/NF 25.* — Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007. — 3505 p.

УДК 615.454.014.22

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ ГЕЛЯ "АЛЬГОЗАН"

Д.С.Пуляев, В.А.Грудко, В.И.Чуешов

Приведены результаты исследований по выбору оптимальной основы геля для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Установлено, что вид основы-носителя существенно влияет на высвобождение диклофенака диэтиламина и суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на эсцин. Изучена осмотическая активность образцов геля в зависимости от состава основы. Установлено, что наименьшую осмотическую активность имеет гелевая основа, которую целесообразно использовать для дальнейших исследований.

UDC 615.454.014.22

BIOPHARMACEUTICAL STUDIES ON THE SELECTION OF CARRIER-BASE FOR "ALGOZAN" GEL

D.S.Pulyaev, V.O.Grudko, V.I.Chueshov

Results of optimum base selection studies for locomotor diseases treatment gel have been presented. It has been established that carrier-base type sufficiently affects diclofenac diethylamine and triterpene saponins in recalculation on escin release. Gel samples osmotic activity depending on base type has been studied. Results testify that gel base has the lowest osmotic activity, which makes it reasonable to use it for further studies.