

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА БІГЕЛЮ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ

Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І., Гедре Каспаравічіне, Юрге Бернатоніне
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Литовський університет наук здоров'я, м. Каунас, Литва

Вступ. За визначенням МОЗ «Мастопатія – це фіброзно-кістозна хвороба, що характеризується порушенням співвідношень епітеліального та сполучнотканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози». За статистикою це захворювання зустрічається у 60–90% жінок переважно у віці 30–50 років.

На сьогодні асортимент ліків для лікування мастопатії представлений, здебільшого, препаратами закордонних виробників, які наразі не є економічно доступними для широких верств населення України.

Незважаючи на значну кількість сучасних досліджень фармацевтичного ринку, комплексне вивчення асортименту препаратів різних фармакологічних груп, які застосовуються для лікування мастопатії, не проводилося, що обумовлює актуальність досліджень за обраною тематикою.

Протягом останніх декількох десятиліть різні типи гелів були широко вивчені як потенційні носії для доставки ліків. Багато вчених (Rehman & Zulfakar 2017; Rehman і ін., 2014) запропонували розробку складів шляхом змішування гідрогелю та олеогелю. На тлі беззаперечних переваг, ми обрали бігель-систему як одну з лікарських форм при розробці ЛП для місцевої терапії мастопатії.

Мета дослідження. Із метою вибору гелеутворювача для фракції гідрогелю використовували ГЕЦ марки Natrosol 250 L, карбопол марки Ultres 21, натрію альгінат «Sodium alginate» виробництва фірми «Hairhang Co.,Ltd».

Було розроблено низку експериментальних зразків та досліджено їх органолептичні (однорідність, щільність, прозорість, жельованість), та мікроскопічні характеристики. З огляду на результати аналізу органолептичних показників (зовнішній вигляд, щільність, ступінь жельованості), мікроскопічних (однорідність) та реологічних (в'язкість) досліджень подальшим дослідженням піддавали зразки гелів на основі ГЕЦ Natrosol 250 L та карбополу Ultres 21: вивчали їх текстуру. Дослідження виконувались на базі лабораторії кафедри аптечної технології ліків і соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас) під керівництвом проф. Юрге Бернатоніне.

Основні результати. За результатами аналізу текстури, можна стверджувати, що зразки на основі карбополу мають більший показник адгезивності, є більш липкими, тому як гелеутворювач ми обрали ГЕЦ Natrosol 250 L. За результатами дослідження органолептичних, мікроскопічних і текстурних характеристик та параметрів в'язкості, концентрація гелеутворювача склала 2 %.

Уведення до складу основи ГНР значно збільшує адсорбційну здатність отриманих зразків гелів. Найбільший вплив на осмотичну активність має пропіленгліколь у концентрації 7,5 і 10 %, гліцерол у концентрації 10 % та етанол у концентрації 6 %. Через використання етанолу 96 % як розчинника для одного з АФІ – індометацину – та досить високі показники осмотичної активності в

концентрації 6 % його і було обрано як ГНР для розробки складу основи гідрофільної фракції бігелю.

Встановлено, що похідні індолу блокують розвиток гіперпластичних процесів у гормональнозалежних тканинах, сприяють посиленню експресії ізоформи цитохрому P450-CYP1A1, що, зі свого боку, гідроксилується з утворенням гідроксіестрону, який володіє антипроліферативною (антиестрогенною) активністю. Враховуючи високий рівень антипроліферативної активності, ми обрали індометацин. Із метою попереднього вибору концентрації були проведені біофармацевтичні дослідження з вивчення ступеня вивільнення його із розробленої гелевої основи з використанням методу агарових пластин та діалізу крізь напівпроникну мембрану. Кількісний вміст індометацину визначали титриметричним методом згідно з вимогами ДФУ. За результатами досліджень його концентрація складала 4 %.

На тлі гормонозалежної природи мастопатії для нормалізації рівня гормонів у тканинах молочної залози застосовували хмелю шишок екстракт рідкий (1 : 2) у концентрації 5 %.

Із метою досягнення розсмоктувального та протинабрякового ефекту, регулювання концентрації йоду в тканинах молочної залози до складу бігелю вводили калію йодид. Концентрацію АФІ визначали за даними літературних джерел, виходячи з підтримки необхідної концентрації йоду в тканинах молочної залози та результатів досліджень токсичності калію йодиду за місцевого нанесення, яка складає 1 %. Для зменшення набряків у зоні запалення застосували магнію сульфат у концентрації 4 %.

Через гормонозалежність мастопатія зазвичай супроводжується низкою гінекологічних патологій: порушенням нормального функціонування яєчників, змінами в структурі та функції тканин матки, порушенням менструального циклу та ін. Потужним джерелом гормонів природного походження є петрушка посівна, що дозволяє використовувати її як перспективну базу для створення оригінальних ЛПІ для застосування в гінекології, а саме комплексній терапії мастопатії. Як АФІ у складі олеогелю використовували жирну олію насіння петрушки.

Як олеогелеутворювачі було досліджено Span 60 (сорбітан моностеарат) та аеросил. Проводили дослідження впливу концентрації аеросилу та Span 60 на в'язкість зразків з метою вибору загущувального агента та встановлення його концентрації для отримання олеогелю із задовільними органолептичними та реологічними параметрами. За отриманими результатами (показниками однорідності, щільності, жельованості, в'язкості, адгезії) як олеогелеутворювач обрали Span 60. Співвідношення гелеутворювач : жирна олія насіння петрушки – 15 : 85 відповідно.

Із метою розробки оптимального складу бігелю та дослідження співвідношення гідрофільної фракції та фракції органогелю, що забезпечить оптимальні фармакологічні, біофармацевтичні, реологічні та споживчі характеристики препарату, що розробляється, було створено низку експериментальних зразків з різним відсотковим співвідношенням гідро- та олеофракції і гель, виготовлений за класичною технологією.

За результатами комплексної оцінки реологічних властивостей досліджуваних експериментальних зразків, їх текстурного аналізу та мікроскопічних досліджень, перспективними виявились зразки, що, мають співвідношення гідро- та олеофаз 65 : 35 та 70 : 30.

Із метою остаточного вибору співвідношення гідрофільної та олеофази у складі бігелю застосовано метод багатofакторного дисперсійного аналізу, за допомогою якого перевірялися гіпотези про значущість впливу на структурно-механічні показники двох факторів: виду гелю, який вимірювався на трьох рівнях (ряди А, В, С), і концентрації органогелю, яка мала шість рівнів. Гіпотези перевіряли за довірчої ймовірності 95 %. Як оптимальний обрано склад зразка зі співвідношенням гідрофільної та олеофази 70 : 30 відповідно, що містить олеогелеутворювач Span 60 у концентрації 15 %.

Для опрацювання технології гелю проводився моніторинг визначених критичних контрольних точок з метою розробки попереджувальних і коригувальних дій у разі їх виходу за межі критеріїв прийнятності.

Для оцінки управління ризиками у виробництві розробленого препарату використовували метод аналізу експлуатаційної безпеки та критичних контрольних точок (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP).

Висновки. На основі результатів проведених фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних, термогравіметричних, мікробіологічних досліджень визначено АФІ та допоміжні речовини бігелю під умовною назвою «Мастонорм».

Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проєкту технологічного регламенту на бігель комбінованої дії для комплексної терапії мастопатії. Контроль розробленого препарату проводили за органолептичними показниками (однорідність консистенції, колір, запах), якісним та кількісним вмістом АФІ. Отримані дані зі стандартизації лягли в основу проєкту МКЯ бігелю «Мастонорм».

Список літератури

1. Зуйкіна С. С., Вишнеvsька Л. І. Методологія розробки комбінованих лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 1. С. 6–13.
2. Зуйкіна С. С., Вишнеvsька Л. І. Обґрунтування технології гідрофільної фракції бігелю для комплексної терапії мастопатії в аспекті методологічних підходів до створення лікарського препарату. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 1. С. 31–39.
3. Ahmad Shakeel. Key characteristics and modeling of bigels systems: A review. *Materials Science & Engineering*. 2019. № 97. P. 932–953.