

## ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ

*Крюкова А.І., Музиченко М. В., Зуйкіна Є. В.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Варикоз, або варикозне розширення вен – це захворювання, що веде до зменшення просвіту вен і витончення венозної стінки, при недостатності венозних клапанів або при зниженні тонуусу вен сила тяжіння починає перешкоджати нормальному кровотоку, при цьому кров застоюється у венах, приводячи до того, що самі венозні судини деформуються [1].

Для лікування варикозної хвороби застосовуються препарати системного та місцевого способу дії. До системних препаратів відносяться: флеботоніки, антиагреганти та антикоагулянти, периферичні дилататори, нестероїдні протизапальні засоби, ензими, препарати метаболічної дії, препарати на основі простагландину Е. До препаратів місцевої дії відносяться мазі та гелі на основі гепарину, нестероїдних протизапальних засобів, препарати рослинного походження.

Одним із перспективних напрямків є розробка комплексного препарату венотонізуючої дії з екстрактами насіння каштана кінського та трави арніки облістянілій у вигляді гелю для зовнішнього застосування. Дана комбінація екстрактів забезпечує високу венотонізуючу та протизапальну дію лікарських препаратів [2].

У м'яких лікарських формах допоміжні речовини становлять понад 90% і регулюють всі основні властивості, зокрема повноту, швидкість всмоктування та фармакологічну активність лікарських речовин. Допоміжні речовини при виготовленні м'яких лікарських форм обирають з урахуванням області призначення та тривалості застосування препарату, його ефективності та безпеки, біодоступності лікарської речовини, технології виготовлення лікарської форми, реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної та мікробіологічної стабільності, а також терміну зберігання [3, 4].

**Мета дослідження.** Проведення досліджень з розробки складу засобу для лікування варикозної хвороби.

**Методи дослідження.** Для проведення контролю якості зразків використовували методики, наведені в ДФУ 2.0 та ГОСТ 4765: 2007 «Креми косметичні». Критеріями розробки складу основи були: органолептичні та сенсорні властивості, термо- та колоїдна стабільність, значення рН та реологічні показники [5].

**Основні результати.** З метою вибору структуроутворювача для отримання м'якої лікарської форми були виготовлені зразки на різних основах з додаванням допоміжних речовин, їх склади представлені в таблиці 1.

За результатами органолептичного контролю зразок № 1 на основі карбопол 940 Р 0.5% та зразок № 7 на основі карбопол EDT 2020 у концентрації

0.5 % мали рідку консистенцію. Прийнято рішення збільшити концентрацію карбополу до 1.0 % та 1.5 %.

Таблиця 1

## Склад експериментальних зразків основ

Найменування інгредієнтів	Концентрація речовини,% / номер зразка									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Арніки облістянілій екстракт сухий	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Каштана кінського звичайного екстракт сухий	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Карбопол 940P	0.5	1.0	1.5							
Карбопол EDT 2020							0.5	1.0	1.5	
Метилцелюлоза					3.0					
Гідроксипропілметилцелюлоза				5.0						
Карбоксиметилцелюлоза						6.0				
Гліцерин	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ПЕГ-6000										10.0
Триетаноламін	q.s.	q.s.	q.s.				q.s.	q.s.	q.s.	
Cosphaderm E 100										5.0
Віск емульсійний										5.0
Пропіленгліколь	10.0									
Ніпагін та ніпазол (4:1)	0.5									
Вода очищена	до 100 %									

Зразки № 4, № 5 та № 6 на основі метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози та карбоксиметилцелюлози не відповідали вимогам за показниками зовнішній вигляд, в'язкість, мікробіологічна чистота.

Зразок № 9 на основі карбополу EDT 2020 1.5% не відповідав показнику – в'язкість. Зразок №10 на основі ПЕГ-6000 не відповідав за показником стабільності (зразок розшарувався), у зв'язку з цим, необхідне додаткове введення емульгатора. При введенні емульгатора амфотерного «Cosphaderm® E 100 E IP», що являє собою гідрогенізований лецитин, система стабілізувалася.

За результатами проведення первинного скринінгу за показниками: зовнішній вигляд, однорідність, стабільність, в'язкість, мікробіологічна чистота

з метою подальшого вивчення обрано зразки гелів № 2, № 8, № 11 на основах Carbopol 940 P, Carbopol EDT 2020, ПЕГ 6000.

Наступним етапом було проведення реологічних досліджень гелю з сухими екстрактами арніки та каштана кінського з метою вибору допоміжних речовин. Для цього були виготовлені зразки з обраними основами, а також з різною кількістю розчинника.

Графіки, подані на рисунках нижче (рис. 1, 2, 3) характеризують зміни логарифму ефективної в'язкості від градієнта логарифма швидкості зсуву течії.

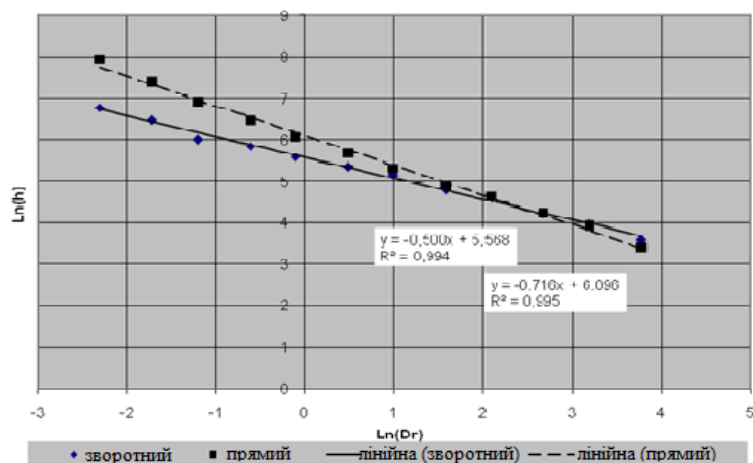


Рис. 1. Графік залежності зміни ефективного в'язкості від градієнта логарифму швидкості зсуву течії гелю з сухими екстрактами каштана кінського та арніки на основі Карбопол 940 P (1.0 %)

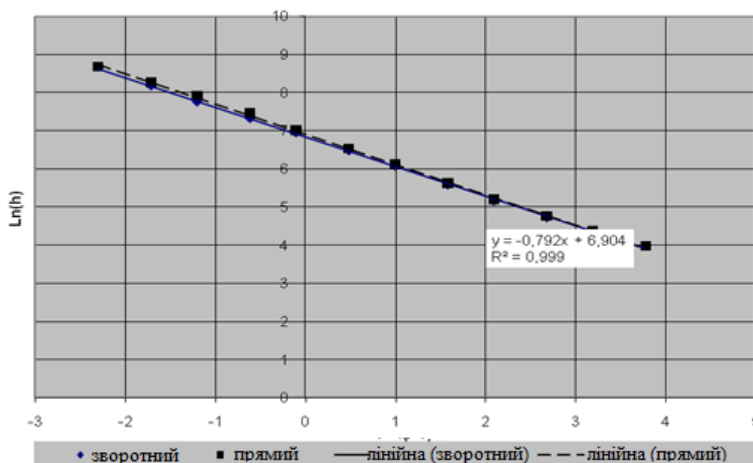


Рис. 2. Графік залежності зміни ефективного в'язкості від градієнта логарифму швидкості зсуву течії гелю з сухими екстрактами каштана кінського та арніки на основі Карбопол EDT 2020 (1.0 %)

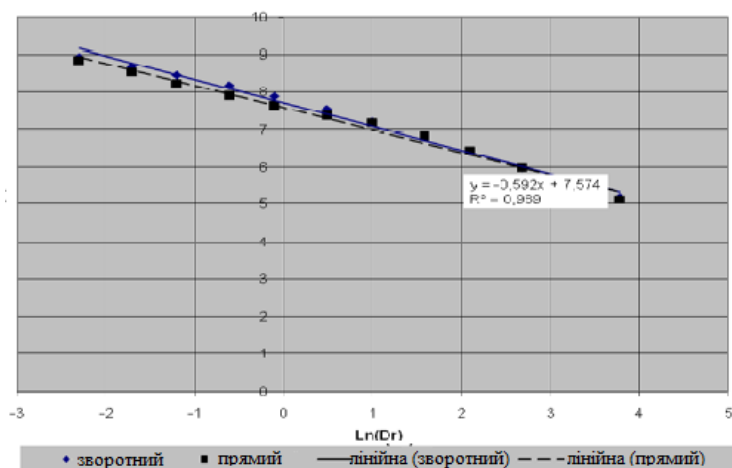


Рис. 3. Графік залежності зміни ефективного в'язкості від градієнта логарифму швидкості зсуву течії гелю з сухими екстрактами каштана кінського та арніки на основі ПЕГ- 6000 (10.0 %)

Дані рисунків 1 та 3 вказують, що зміни ефективної в'язкості від логарифму швидкості зсувної течії не представлено однієї прямої. Аномалію в'язкості при цьому прийнято пов'язувати з наявністю несформованої просторово-молекулярної сітки, утвореної макромолекулами чи агрегантами.

Правильність вибору основи підтверджує також реограми течії зразків, які представлені на рис. 4, 5, 6.

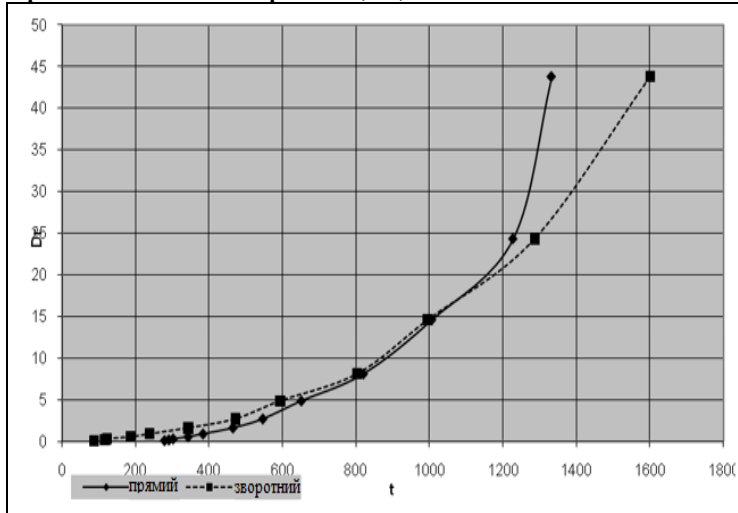


Рис. 4. Реограма течії гелю з сухими екстрактами каштана кінського та арніки на основі Карбопол 940Р (1.0 %)

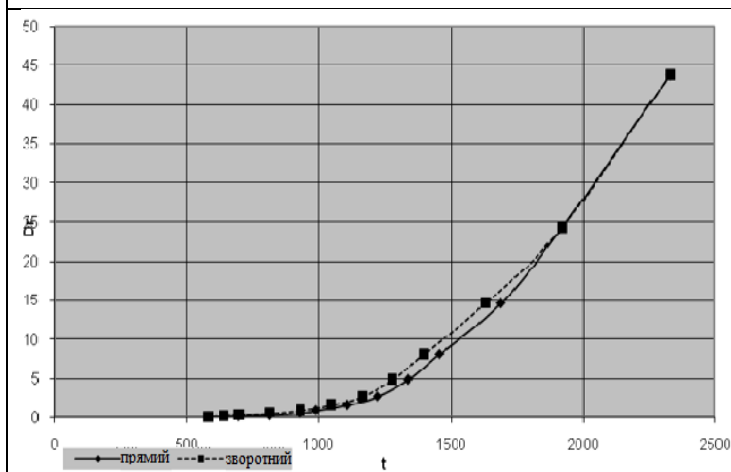


Рис. 5. Реограма течії гелю з сухими екстрактами каштана кінського та арніки на основі Карбопол EDT 2020 (1.0 %)

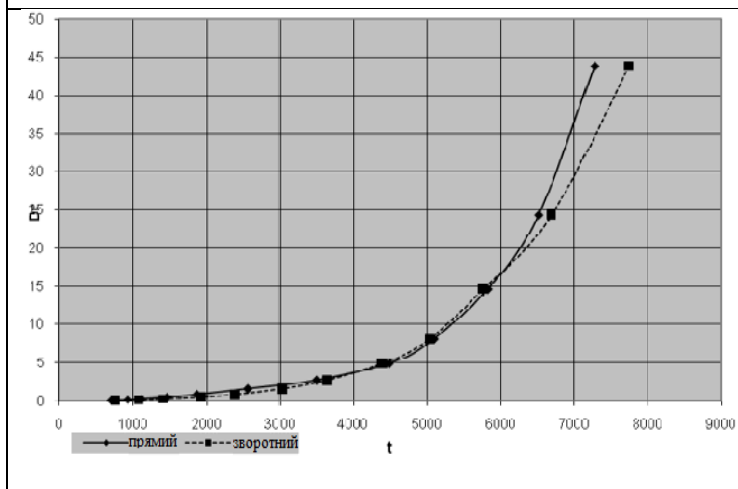


Рис. 6. Реограма течії гелю з сухими екстрактами каштана кінського та арніки на основі ПЕГ 6000 (10.0 %)

Встановлено, що гелі, що досліджуються, мають неньютоновський тип течії, їх в'язкість залежить від напруги зсуву, і реограма течії має нелінійний характер. При малих швидкостях зсуву їхня структура руйнується і повністю відновлюється, у своїй система має найбільшу в'язкість. Зі збільшенням

швидкості зсуву руйнування структури починає переважати над відновленням, і в'язкість зменшується. Відповідно до реограм тільки зразок на основі карбополу EDT 2020 1% має характерну петлю гістерезису.

Реограми перебігу гелю на основі ПЕГ 6000 (10.0 %) та Карбопол 940 Р (1.0 %) вказують на те, що дані системи не можуть отримати початкову в'язкість після періоду спокою. Таким чином, обрана структура створює каркас, що володіє найбільшою стабільністю та пластичністю, здатною до відновлення після руйнування.

**Висновки.** При вивченні тиксотропних властивостей гелю на основі карбополу EDT 2020 1% встановлено, що він характеризується плавним зростанням напруги зсуву зі збільшенням швидкості зсуву до повного руйнування системи. При цьому дана структура рівномірно та швидко відновлюється, що дозволяє говорити про стабільність гелю у всіх інтервалах швидкостей зсуву, що говорить про міцності структури гелю. Таким чином, дані реологічних досліджень свідчать про стабільність та пластичність системи, гарне намазування на шкіру, екструзії з туб, а також про стабільність гелю у процесі зберігання.

#### Список літератури

1. Алекберзаде А.В., Липницкий Е.М. Варикозная болезнь нижних конечностей: Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов / А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий. – М.: Изд-во ФГБОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова. – 2017. – 25 с.
2. Андріюк Л.В. та інш. Фітотерапія. Навчальний посібник за загальною редакцією д.мед.н., професора Андріюка Л.В., д.мед.н., професора Гарник Т.П. Видавництво «Папуга» 2013 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Анурова М.Н. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. — 2015. — №9. — С. 39-46.
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.