

УДК 615.453: 532

ТАРАСЕНКО Г. В., ЛЕЛЕКА Т. О.

Київський національний університет технологій та дизайну

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАК

Мета. Дослідити структурно-механічні властивості гелів на гідрофільній основі, що містять натрію диклофенак, для визначення реологічних оптимумів консистенції та підтвердження структурованості системи з наявною тиксотропністю.

Методика. Структурно-механічні властивості дослідних зразків вивчали за допомогою реометра Brookfield DV-III Ultra (фірми «Brookfield Engineering Laboratories», США) обладнаного шпинделем – конус-плита.

Результати. В результаті досліджень реологічних властивостей гелів на гідрофільній основі, що містять натрію диклофенак, встановлено вплив складу допоміжних речовин на структурно-механічні та тиксотропні властивості дисперсних систем.

Наукова новизна. Досліджено та порівняно вплив гідрофобних допоміжних речовин на структурно-механічні властивості гелів на гідрофільній основі, одержано реограми течії та залежності структурної в'язкості від градієнту швидкостей зсуву, а також вивчено реологічні оптимуми консистенції дослідних гелів.

Практична значимість. Отримані результати дозволяють підтвердити, що введення до складу гелів на гідрофільній основі емульгаторів гідроксипропілметилцелюлози та каприлокапроїлполіоксигліцериду призводить до одержання механічно стабільних дисперсних систем, що мають ньютонівський тип течії з пластичними та тиксотропними властивостями.

Ключові слова: натрію диклофенак, гель, допоміжні речовини, напруга зсуву, структурна в'язкість, швидкість зсуву, реограми течії, тиксотропність.

Вступ. На сучасному етапі, враховуючи масштаби поширеності суглобового і м'язового болю, виникає необхідність в ефективній і безпечній фармакотерапії. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) давно і міцно займають почесне місце в лікуванні різної патології, які супроводжуються болями різного ступеня важкості, що обумовлене спектром їх фармакодинамічних ефектів. За частотою застосування НПЗЗ займають 1-е місце в світі, оскільки є найпопулярнішими лікарськими засобами серед населення, що застосовує їх для лікування болю, запалення і гіпертермії [1]. На фармацевтичному ринку України НПЗЗ представлені широким асортиментом лікарських засобів та їх форм з різним ступенем прояву протизапальної активності й різними механізмами дії.

Для лікування гострого больового синдрому доцільно застосовувати препарати, які мають високу анальгезуючу активність і короткий період напіввиведення, до яких відноситься натрію диклофенак. Не дивлячись на широкий спектр існуючих на даний час НПЗЗ і створення останнім часом нового класу селективних інгібіторів ЦОГ-2, натрію диклофенак залишається найпопулярнішим препаратом серед НПЗЗ. З моменту реєстрації препарату (1974 р.) лікування натрію диклофенаком отримали більше 1 млрд. людей; натрію диклофенак займає 8-е місце в топ-10 лікарських засобів, що продаються, в світі. В перші роки натрію диклофенак застосовували, головним чином, в терапії ревматологічних захворювань, що вимагають вираженого протизапального і ефективного анальгезуючого ефекту, але в подальшому сфера його застосування істотно розширилася [2].

При лікуванні ревматичних захворювань, і зокрема, лікуванні патології, що часто їх супроводжує – остеоартрозу колінних суглобів, показовою є позиція Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism – EULAR) і Міжнародного наукового суспільства по остеоартрозу (International Osteoarthritis Society – IORS), що пероральні форми НПЗЗ доцільно застосовувати лише після недостатньої ефективності зовнішніх лікарських форм НПЗЗ і парацетамолу [3-5].

Було встановлено, що концентрація диклофенаку в плазмі крові при застосуванні гелю в 100 разів нижче, ніж при прийомі пероральних лікарських форм (15 і 1500 нг/мл відповідно). Для гелів і мазей було б доцільним припустити, що вони мають більш низьку біодоступність, проте їх багатократне нанесення приводить до суттєвого збільшення його вмісту в тканинах [6].

Постановка завдання. Реологічні властивості залежать від фармацевтичних факторів, таких як природа основи-носія, фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів, температурного режиму і технології виробництва. Рациональний добір цих факторів для вибору оптимального складу готової м'якої лікарської форми є важливим і необхідним етапом фармацевтичної розробки. Гідрогелі більшою мірою відповідають сучасним медико-біологічним вимогам: добре всмоктуються через шкіру, не залишають жирних плям, після нанесення гідрогелів на шкіру можливе утворення пружної захисної плівки, яка утримується тривалий час. Гідрофільним основам властива охолоджувальна дія, що нагадує дію вологої пов'язки.

На сьогодні вітчизняний фармацевтичний ринок пропонує достатньо широкий асортимент гелів вітчизняного та закордонного виробництва до складу яких входять НПЗЗ як активні фармацевтичні інгредієнти, однак гелі з натрію диклофенаком є найбільш часто застосовуваними для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, ревматичних уражень м'яких тканин, остеохондрозу хребта, радикуліту; міалгії, невралгії, травм (забиття, розтягнення зв'язок, м'язів та сухожилів); запальних набряків м'яких тканин, болі у м'язах та суглобах, спричинених важкими фізичними навантаженнями. Тому, дослідження впливу гідрофільних основ різного складу на структурно-механічні властивості та вивчення реологічних характеристик гелів з натрію диклофенаком є важливим та актуальним.

Результати досліджень. Для дослідження були використані зразки гелів з вмістом натрію диклофенаку 1%. Склад допоміжних речовин, які входять до складу гідрофільних гелевих основ наведено в таблиці 1. З наведених допоміжних речовин карбомери (карбополи) є високомолекулярними полімерами акрилової кислоти і використовуються як синтетичні гелеутворювачі. Гідроксипропілметилцелюлоза складається з лінійних ланцюжків етерифікованої целюлози різної молекулярної маси з певною долею (ступенем) заміщення на метоксильні та пропіоксильні замісники і виконує роль емульгатора та стабілізатора гелю. Каприлокапроїлполіоксигліцериди є частково заміщеними гліцеридами – складними ефірами гліцерину і жирних кислот, які містять вільні гідроксильні групи, і виконують роль емульгатора. Пропіленгліколь, гліцерин, етанол, спирт бензиловий, діетиленгліколю моноетиловий ефір та поліетиленгліколь 15 є неводними гідрофільними розчинниками. Поліетоксильована гідрогенізована рицинова олія, яка головним чином містить рецинолеїл гліцерол, етоксильований 30-50 молекулами етиленоксиду та незначні кількості макрогол рицинолеату та певні вільні гліколі, виконує роль солюбілізатора гелю. Метилпарагідроксибензоат (ніпагін) та пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) є складними

ефірами параоксибензойної кислоти (парабенами) і застосовуються як консерванти гідрофільних і емульсійних основ.

Таблиця 1.

Склад дослідних гелевих основ

Допоміжна речовина	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5
Карбомер 940	X	X			X
Карбопол 980			X	X	
Макрогол 400			X		
Каприлокапроїлполіоксигліцери ди		X			
Етанол 96 %	X		X	X	X
Спирт бензиловий		X			
Гідроксипропілметилцелюлоза		X			
Діетиленгліколю моноетиловий ефір		X			
Гліцерин	X			X	X
Пропіленгліколь			X	X	
Поліетиленгліколь 15		X			
Олія мінеральна	X				
Олія рицинова поліетоксильована гідрогенізована	X				
Метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	X		X	X	X
Пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	X				
Аміаку розчин 15 %	X			X	X
Вода очищена	X	X	X	X	X

Реологічні властивості дослідних зразків вивчали за допомогою реометра Brookfield DV-III Ultra (фірми «Brookfield Engineering Laboratories», США), обладнаного шпинделем – конус-плита. При цьому проводили вимірювання наступних структурно-механічних показників (напруги зсуву, динамічної в'язкості) за якими будували реограми течії в координатах «швидкість зсуву – напруга зсуву» (петлі «гістерезиса»), залежність структурної в'язкості від прикладеної напруги зсуву, а також визначали реологічні оптимуми реології.

Для встановлення структурно-механічних властивостей наважки дослідних зразків масою $1,0 \pm 0,05$ г поміщали до вимірювального пристрою приладу та проводили термостатування зразків впродовж 30 хвилин при 20°C . Після термостатування проводили визначення при дванадцяти послідовно збільшуваних швидкостях шпинделя «конус-плита» в діапазоні $1,5-1312 \text{ c}^{-1}$, реєструючи показники індикаторного датчика приладу для кожного вимірювання. Руйнування структури дослідних систем проводили на різних швидкостях впродовж 10 хв. і після чого, зупинивши обертання шпинделя на 10 хв, реєстрували показання індикатора на кожній з дванадцяти швидкостей зсуву при їх зменшенні.

Результати проведених досліджень наведені на рис. 1 та рис. 2 та дозволяють провести оцінку структурно-механічної поведінки дослідних зразків.

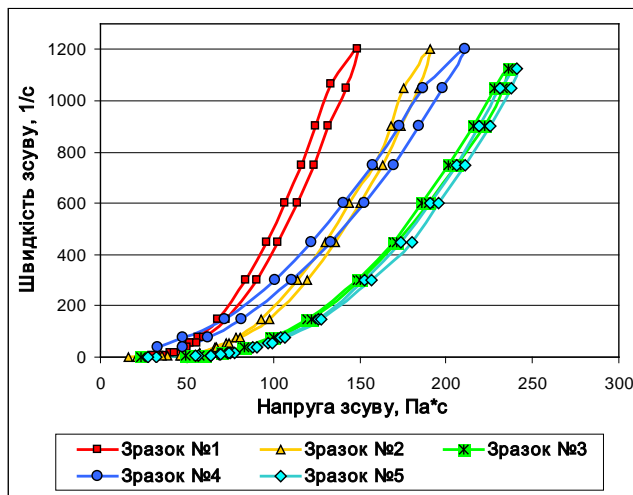


Рис. 1. Реограми течії гелів з натрію диклофенаком

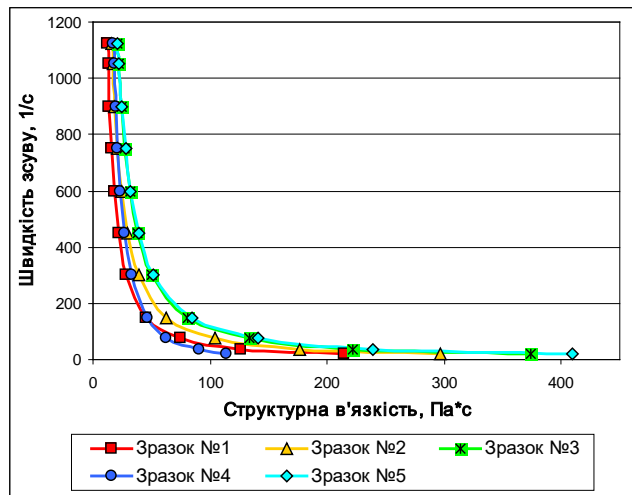


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості гелів з натрію диклофенаком від градієнту зсуву

Як видно з рис. 1, всі дослідні зразки відносяться до неньютонівських типів течії і володіють певними пластичними властивостями. Під впливом високих напруг зсуву структура гелів руйнується, а при знятті напруги зсуву їх структурна в'язкість знову відновлюється. При графічному зображенні цих процесів на рис.1 «низхідна крива» відрізняється від «висхідної кривої» з утворенням петлі гистерезиса, з причини збереження залишкової деформації після сильного ослаблення структури під впливом раніше прикладеної напруги, і вказує на те, що всі дослідні зразки мають певні тиксотропні властивості. За величиною площі петлі гистерезиса можна провести відносну оцінку ступенів міцності структуроутворення дослідних зразків, а саме чим більшою є площа петлі гистерезиса, тим більш структурно-механічно стійкою є досліджувана система. Так, за зменшенням величини площі петель гистерезиса дослідні зразки можна розташувати в наступній послідовності: зразок №4 – зразок №1 – зразок №2 – зразок №5 – зразок №3. Також встановлено, що структурна в'язкість зразків гелів №3 та №5 поступово зростає зі збільшенням градієнту швидкості зсуву, а це, в свою чергу, призводить до зменшення тиксотропних властивостей дослідних систем. Можливо, це пов'язано з тим, що зменшення концентрації гідрофільних розчинників (для зразку №3 – пропіленгліколю, а для зразку №5 – гліцерину) призводить до збільшення структурної в'язкості дослідних зразків і до незворотного руйнування структури систем під впливом механічної дії.

Відомо [7-8], що оптимум реології консистенції в діапазоні швидкостей зсуву $1,5-1312 \text{ c}^{-1}$ для гідрофільних мазей характеризується межею плинності $45-160 \text{ Па}$ і структурною в'язкістю $0,34-108 \text{ Па}\cdot\text{с}$, а для мазей, що мають гідрофобний характер, оптимум реології консистенції визначається межею плинності $35-140 \text{ Па}$ і структурною в'язкістю $0,32-93,3 \text{ Па}\cdot\text{с}$ (обмежений кривими АБ і ВГ на рис. 3).

З метою вивчення споживчих характеристик дослідних зразків, а саме встановлення здатності до намазування, встановлювали реологічні оптимуми консистенції дослідних зразків гелів з натрію диклофенаком шляхом побудови залежності швидкості зсуву від прикладеної напруги зсуву (рис. 3).

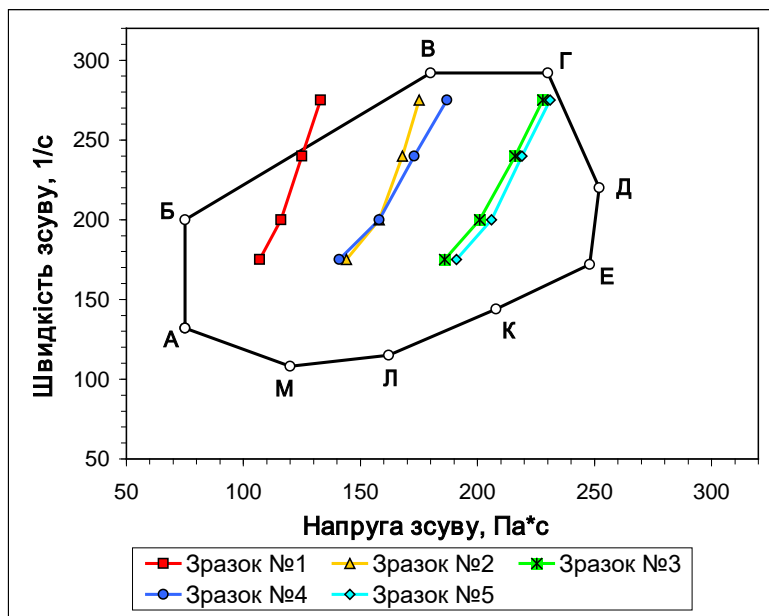


Рис. 3. Реологічний оптимум намазування гелів з натрію диклофенаком

Як видно з рис. 3, всі дослідні зразки, окрім зразку №5, виявили задовільні результати реологічних оптимумів консистенції в заданому діапазоні швидкостей зсуву. В результаті проведених досліджень встановлено, що введення до складу допоміжних речовин сполук, що мають гідрофобний характер, а саме для зразку №5 це олія мінеральна та олія рицинова поліетоксильована гідрогенізована, призводить до погіршення здатності до намазування дослідного зразку. При цьому слід відмітити, що введення до складу гелів, як емульгаторів, гідроксипропілметилцелюлози та каприлокапроїлполіоксигліцериду (зразок №2) дозволяє одержувати механічно стабільні системи, в яких є міжмолекулярні зв'язки між активним фармацевтичним інгредієнтом (дисперсною фазою) та допоміжними речовинами (дисперсною фазою), що дозволяє забезпечити повну зворотність деформації після зняття напруги.

Висновки. Досліджено реологічні та тиксотропні властивості гелів, що містять натрію диклофенак. Встановлено, що введення до складу допоміжних речовин основи гелів емульгаторів гідрофобного характеру покращує структурно-механічні властивості дисперсних систем, що мають неньютонівський тип течі з певними пластичними та тиксотропними властивостями. Одержані результати дозволяють підтвердити механічну стабільність гелів в технологічному процесі виробництва при гомогенізації, а також спрогнозувати їх стабільність при зберіганні та застосуванні споживачами.

Список використаних джерел

1. Буров Н.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты как компонент комплексной терапии боли. Фокус на нимесулид / Н.Е. Буров // РМЖ. Хирургия. Урология. – 2012. – № 36. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/numbers_616.htm.
2. Супрун Э.В., Пиминов А.Ф., Кузнецова В.М., Оклей Д.В. Боль в спине: современные подходы к лечению / Еженедельник Аптека. – №929 (8), 24.02.2014. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/278176>
3. Manchikanti L., Singh V., Datta S. et al. (2009) Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain, Vol. 12(4): E35-70.

4. Dagenais S. (2008) A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J.*, Vol. 8(1): 8-20.
5. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. (2007) Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann. Intern. Med.*, Vol. 147: 478-491.
6. Assandri A., Canali S., Giachetti C. (1993) Local tolerability and pharmacokinetic profile of a new transdermal delivery system, diclofenac hydroxyethylpyrrolidine plaster. *Drugs Exp. Clin. Res.*, Vol. 19(3): 89-95.
7. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции / Дис. канд. фарм. наук. – Харьков, 1982. – 192 с.
8. Аркуша А.А., Перцев И. М. Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм / Информационное письмо. – К.: РЦНМИ МЗ УССР, вып. 10 по проблеме «Фармация», 1983. – 2 с.

References

1. Burov N.E. (2012) Nesteroidnyie protivovospalitelnyie preparaty kak komponent kompleksnoy terapii boli. Fokus na nimesulid [Nonsteroid antiinflammatory medicines as component of complex therapy of pain. Focus on Nimesulide]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 36, URL: www.rmj.ru/numbers_616.htm (in Russian).
2. Suprun E.V., Piminov A.F., Kuznetsova V.M., Okley D.V. (2014) Bol' v spine: sovremennyye podhody k lecheniyu [Dorsodynia: the modern approaches to treatment]. *Ezhenedel'nik Apteka*, 929, (8), URL: www.apteka.ua/article/278176 (in Russian).
3. Manchikanti L., Singh V., Datta S. et al. (2009) Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician*, 12, (4), E35-70 (in English).
4. Dagenais S. (2008) A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J.*, 8, (1), 8-20 (in English).
5. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. (2007) Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann. Intern. Med.*, 147, 478-491 (in English).
6. Assandri A., Canali S., Giachetti C. (1993) Local tolerability and pharmacokinetic profile of a new transdermal delivery system, diclofenac hydroxyethylpyrrolidine plaster. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 19, (3), 89-95 (in English).
7. Arkusha A.A. (1982) Issledovaniye strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik mazey s tsel'yu opredeleniya optimal'nogo konsistentsii [Research of structural mechanical characteristics of ointments for the purpose of definition of an optimum of a consistence] *Dis. kand. farm. nauk, Harkov* (in Russian).
8. Arkusha A.A., Pertsev I.M. (1983) Otsenka i monitoring konsistentsii mazey s ispol'zovaniyem reogramm [Assessment and monitoring of a consistence of ointments with use of rheograms]. *Informatsionnoe pismo, K., RTsNMI MZ USSR, vyp. 10 po probleme «Farmatsiya»* (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАК

ТАРАСЕНКО Г. В., ЛЕЛЕКА Т. О.

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Цель. Исследовать структурно-механические свойства гелей на гидрофильной основе, содержащих натрия диклофенак, для определения реологических оптимумов консистенции и подтверждения структурированности системы с имеющейся тиксотропностью.

Методика. Структурно-механические свойства опытных образцов изучали с помощью реометра Brookfield DV-III Ultra (фирмы «Brookfield Engineering Laboratories», США) оборудованного шпинделем - конус-плита.

Результаты. В результате исследований реологических свойств гелей на гидрофильной основе, содержащих натрия диклофенак, установлено влияние состава вспомогательных веществ на структурно-механические и тиксотропные свойства дисперсных систем.

Научная новизна. Исследованы и сравнено влияние гидрофобных вспомогательных веществ на структурно-механические свойства гелей на гидрофильной основе, получено реограммы течения и зависимости структурной вязкости от градиента скорости сдвига, а также изучены реологические оптимумы консистенции исследовательских гелей.

Практическая значимость. Полученные результаты позволяют подтвердить, что введение в состав гелей на гидрофильной основе эмульгаторов гидроксипропилметилцеллюлозы и каприлокапроилполиоксиглицерида приводит к получению механически стабильных дисперсных систем, имеющих неньютоновской тип течения с пластическими и тиксотропными свойствами.

Ключевые слова: *натрия диклофенак, гель, вспомогательные вещества, напряжение смещения, структурная вязкость, скорость сдвига, реограммы течения, тиксотропность.*

RESEARCH OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GELS CONTAINING SODIUM DICLOFENAC

TARASENKO H., LELEKA T.

Kyiv National University of Technology and Design

Purpose. To investigate structural and mechanical properties of the gels on a hydrophilic basis containing sodium diclofenac for definition of rheological optimum of a consistence and confirmation of structure of system with the available thixotropy.

Methods. Structural and mechanical properties of test samples were studied by reometr of Brookfield DV-III Ultra ("Brookfield Engineering Laboratories", USA) equipped with a spindle - a cone-plate.

Results. As a result of researches of rheological properties of gels on a hydrophilic basis containing sodium diclofenac influence of composition of excipients on structural, mechanical and thixotropic properties of disperse systems are established.

Scientific novelty. The influence of hydrophobic excipients on structural and mechanical properties of gels on a hydrophilic basis, is researched and compared, it is received rheogram of a flow and dependence of structural viscosity on a shift speed gradient, and also rheological optimum of a consistence of examined gels is studied.

Practical importance. Received results allow to confirm that introduction of emulsifiers of a hydroxypropyl methylcellulose and a caprile kaproyl polyoksy hlytseryd to composition of gels on a hydrophilic basis leads to receiving mechanically stable disperse systems having non-Newtonian current type with plastic and thixotropic properties.

Keywords: *sodium diclofenac, gel, excipients, shift tension, structural viscosity, speed of shift, current rheogram, thixotropy.*