

УДК 615.014.22:617.33

*Р. С. КОРИТНЮК, д-р фарм. наук, проф., Г. В. ЗАГОРІЙ, канд. фарм. наук,  
В. О. ТАРАСЕНКО, канд. фарм. наук, УКАДІКЕ ЧИНАМЕРЕ, магістрант  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

### ТЕХНОЛОГІЧНА ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕЛІВ

**Ключові слова:** гель, в'язкість, реологічні властивості, дисперсна фаза, лікарська форма, напруга звуку, тиксотропність, реологічний оптимум, розчинник, технологія

Одним з головних напрямів розвитку біофармації є вибір оптимального виду і складу лікарської форми (ЛФ), що гарантує безпечність та високу терапевтичну ефективність. На сьогодні м'які лікарські засоби (МЛЗ) є однією з найпоширеніших ЛФ та мають широке застосування в медичній та косметичній практиці при ушкодженні слизової оболонки, опіках, в лікуванні захворювань шкіри, її придатків тощо [1, 3]. На них припадає близько 10 % від загального обсягу виробництва готових лікарських засобів. Зовнішнє застосування лікарського засобу (ЛЗ) дає можливість уникати коливання концентрації діючих речовин у плазмі, що є типовим при повторному застосуванні ліків, які швидко виводяться, а також уникати ефекту первинного проходження через печінку, який відбувається після абсорбції у шлунково-кишковому тракті. МЛЗ характеризуються відносною простотою та безпечністю застосування, економічністю та технологічністю, а також забезпечують безпосередній вплив ЛЗ на збудників захворювання, ліквідацію запальних явищ та усувають або зменшують симптоми хвороби. Завдяки меншому ризику розвитку системної побічної дії у порівнянні з парентеральними та оральними ЛЗ на сучасному етапі місцеве нанесення МЛЗ на шкіру застосовують не лише для лікування дерматологічних захворювань, але і для системного лікування [2]. Наприклад, у місцевій протиревматичній терапії для зменшення побічної дії нестероїдних протизапальних засобів з боку шлунково-кишкового тракту. [5].

*Метою нашої роботи є висвітлення важливих технологічних аспектів створення МЛЗ, зокрема гелів, а також розроблення методологічних підходів удосконалення технології та якості гелів відповідно до сучасних медико-біологічних вимог.*

*Основними об'єктами досліджень є гелеві основи, компоненти ЛЗ, ЛФ.*

Серед МЛЗ вкрай перспективною ЛФ є гелі, які займають важливе місце в лікуванні ушкоджень слизової оболонки, опіків, мають рН, близький до рН шкіри, швидко виготовляються, не закупорюють пори шкіри, швидко і рівномірно розподіляються. В гелі можна вводити гідрофільні лікарські речовини, можна виготовити суспензійні гелі (наприклад, гель з сіркою). В даний час йде активне вивчення властивостей гелевих полімерів (російських – Ареспол, Марс; бельгійських – Ultrez 10; німецьких – Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 2020 і Carbopol 2001) з метою впровадження у фармацевтичну практику м'яких лікарських форм (МЛФ) на гелевій основі [3, 8, 10].

Групу типових гелів утворюють ліофільні (оборотні) високодисперсні системи колоїдних поверхнево-активних речовин (ПАР). Гелі утворюються з відповідних золів за підвищення концентрації колоїдних ПАР або за зниження температури. Специфічною властивістю типових коагуляційних структур є тиксотропія – здатність гелів відновлюватися у часі після руйнування внаслідок механічної дії, а також переходити в золь під дією фізико-хімічних факторів [3, 5, 10]. Гелі можуть бути не тільки коагуляційно-тиксотропними, а й конденсаційно-кристалізаційними структурами. Останні утворюються з типових ліофобних золів, між частинками яких існує хімічний зв'язок. Вони мають високу міцність і руйнуються без зворотного відновлення.

© Колектив авторів, 2012

В'язко-пластичні гелі, утворені гідрофільними ПАР і вищими жирними спиртами, до складу яких входять гідрофільні розчинники і осмотично-активні полімери, забезпечують високий ефект вивільнення лікарських субстанцій. Це посилює їх стимулюючу дію, та створює помірний рівень дегідратації з належними структурно-механічними властивостями.

Гелі термодинамічно нестійкі, внаслідок синерезису дисперсна система самочинно руйнується з виділенням рідкої концентрованої фази в результаті самовільного ущільнення структурної сітки. При видаленні низькомолекулярного розчинника (вишуванні) гелі зазвичай необоротно руйнуються [9].

#### *Основні напрями вдосконалення якості та технології гелів:*

1. Розширення асортименту гелевих основ та їх вибір залежно від застосування гелю і від віку хворого;
2. Підвищення фізичної стійкості суспензійних та емульсійних гелів, що може бути досягнуто додаванням загущувачів, емульгаторів та інших допоміжних речовин;
3. Збереження хімічної стабільності шляхом застосування антиоксидантів (бутилоксіанізол,  $\beta$ -токоферол та ін.);
4. Дотримання мікробіологічної стабільності за допомогою консервантів (кислота сорбінова 0,2 %, суміш ніпагіну і ніпазолу (1:3), спирт бензиловий 0,9 % та ін.);
5. Вирішення проблеми упаковки – у зв'язку із сучасними вимогами до рівня мікробної контамінації в нестерильних ЛЗ. На даний час дослідження направлені на створення комбінованих (ламінованих) матеріалів, поєднання найкращих властивостей алюмінієвої фольги, полімерів, паперу. Створюються упаковки одноразового користування [1, 5].

#### *Використання допоміжних речовин при виготовленні гелів*

МЛЗ у своєму складі містять не тільки терапевтично активні речовини і основні носії, але й велику кількість допоміжних речовин, які в комбінації з діючою створюють ефективний і безпечний ЛЗ. Допоміжні речовини в МЛЗ складають більше 90 % і роль їх значна. Основа впливає на стан, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу тієї ділянки шкіри чи слизової оболонки, на яку нанесено ЛЗ [4, 11]. Основа також вступає у складну взаємодію із введеними до її складу лікарськими речовинами (ЛР). При цьому підвищується або знижується стабільність ЛФ, підвищується або уповільнюється вивільнення і всмоктування діючої речовини, підсилюється або послаблюється її фармакологічна дія. Допоміжні речовини значною мірою впливають на прояв різноманітних побічних ефектів ЛР.

При розробленні гелів особливу увагу також необхідно звернути на вибір і обґрунтування ключових допоміжних речовин, які можуть змінювати хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості як діючої речовини, так і готової ЛФ [2]. Відповідно до настанови 42-3.1:2004 такими ключовими допоміжними компонентами у МЛЗ є, зокрема, ПАР, розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, модифікатори вивільнення тощо [7].

*Використання ПАР.* Вплив ПАР у МЛЗ виявляється в тому, що вони змінюють проникність шкіри, поліпшують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, а також швидкість розчинення. Краще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних ЛР. При асоціації з ПАР діюча речовина наближається до місця абсорбції, у результаті чого абсорбція збільшується. ПАР змінюють структуру рогового шару, який стає більш проникним [4, 12]. Однак вміст ПАР має бути оптимальним, оскільки поряд з поліпшенням розчинності ЛР і проникності біологічної мембрани, ПАР можуть у своїх міцелах фіксувати ЛР, яка стає важкодоступною для дифузії до місця абсорбції. Цей процес відбувається тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення [1].

З великої кількості можливих для стабілізації речовин при фармацевтичному розробленні гелів перевагу слід надати тій ПАР, критична концентрація якої найменша, оскільки будь-яка допоміжна речовина в ЛФ є сторонньою.

*Використання розчинників.* Застосовування етанолу, гліцеролу, димексиду (ДМСО), поліетиленоксиду (ПЕО-400), пропіленгліколю (ПГ) передбачає поліпшення дисперсності ЛР в гетерогенних системах. Зазначені гідрофільні неводні розчинники підвищують проникненість ЛР через шкіру завдяки збільшенню термодинамічної активності лікарської субстанції в роговому прошарку [3, 12].

Допоміжні речовини, які в ЛФ складають більш 90 % від складу, значно змінюють фармакокінетику ЛЗ. Застосування будь-якої допоміжної речовини в кожному конкретному випадку вимагає проведення спеціальних досліджень по з'ясуванню його впливу на технологічний процес і біодоступність препарату [2, 4].

Створення гелів з використанням активаторів всмоктування є актуальним. Вони виявляють високу осмотичну активність (300–400 %) та підвищують швидкість дифузії ЛР, змінюючи структуру рогового шару епідермісу за рахунок розчинення ліпідів. Деякі активатори всмоктування (етанол, цетиловий спирт, цетилпальмітат, цетилмеристат, ДМСО, диметилформамід, олія терпентинова, ПЕО, ПГ) підсилюють penetрацію ЛР крізь шкіру та збільшують активність діючої речовини в роговому шарі [1, 5]. Характерна особливість гелів – одночасне виконання кількох функцій допоміжними речовинами. Наприклад, деякі пом'якшувальні і зволожувальні компоненти виконують одночасно функції змочувачів і пенетрантів, а гелеутворювачі і речовини, які підвищують в'язкість основ, відіграють роль стабілізаторів дисперсних систем тощо.

*Використання регуляторів в'язкості.* Основним показником стійкості в'язкопластичних гелів є в'язкість, тому що даний показник обумовлює як терапевтичну дію, так і їх споживчу якість. В'язкість забезпечується різними речовинами з різним механізмом стабілізуючої дії. В'язкість водної фази підвищується при введенні до складу гідрофільної фази гелеутворювачів: похідних целюлози та альгінової кислоти, аресполу, Ultrez 10, карбополу тощо [1, 4, 5, 12].

Висока в'язкість дисперсійного середовища є чинником, який сповільнює дифузю ЛР до біологічної мембрани, що виявляється уповільненням абсорбції. Оптимальною вважається та в'язкість, яка не призводить до зміни передбачуваної швидкості всмоктування діючої речовини. В'язкість дисперсійного середовища забезпечує також основні структурно-механічні властивості засобу при використанні: видавлювання із туб, нанесення на шкіру або слизову оболонку, рівномірність розподілу, адгезивні властивості.

Для вибору оптимальних регуляторів в'язкості проводять реологічні дослідження.

*Реологічні дослідження гелів.* До основних реологічних (або структурно-механічних) властивостей МЛФ відносять: пластичність, еластичність, структурну в'язкість, тиксотропність, визначення яких може служити ефективним і об'єктивним контролем їх якості при виробництві та зберіганні. Найбільш важливою реологічною характеристикою, що визначає властивості дисперсної системи, є в'язкість (внутрішнє тертя) [2, 10, 14].

У фармацевтичній практиці найбільш часто використовують дисперсні системи, які не підкоряються закону Ньютона. Їх в'язкість за заданої температури і тиску не залишається постійною і залежить від напруги зсуву. У цих системах залежність «напруга зсуву» від «швидкості зрушення» має нелінійний характер. Такі системи називають ньютонівськими або аномальними. При малих швидкостях зсуву їх структура руйнується і повністю відновлюється (у цьому випадку система має найбільшу в'язкість). Зі збільшенням швидкості зсуву руйнування структури починає переважати над відновленням, і в'язкість зменшується. При великих швидкостях зсуву структура повністю руйнується і система починає текти. Мінімальне значення

величини напруги зсуву, необхідне для початку перебігу системи, називається першою межею плинності. При подальшому збільшенні напруги зсуву спостерігається деякий період псевдопластичної течії (крива плинності має увігнутість), після чого настає справжня пластична течія, яка на реограмі виглядає прямою лінією. До систем з пластичним перебігом відноситься більшість МЛЗ.

Багато МЛФ і високомолекулярних сполук відносять до тиксотропних систем, реологічні властивості яких визначаються не тільки швидкістю зсуву, але і тривалістю зсуву. В даний час експериментально визначений діапазон основних реологічних характеристик (реологічні оптимуми консистенції і намащуваності) гідрофільних і ліпофільних МЛФ, що визначають їх оптимальну консистенцію зі споживчої точки зору. Для оцінки консистенції будують реограми плинності.

Реологічні властивості істотно впливають на численні показники технологічного процесу (гомогенізацію, вальцювання, транспортування по трубопроводах, фасування), споживчі властивості (видавлюваність із туб, намазуваність, рівномірний розподіл по поверхні, фіксацію на поверхні тощо), а в кінцевому результаті впливають на ефективність МЛЗ [2, 4, 9–11].

До МЛЗ фармакопейною вимогою є постійність реологічних параметрів у процесі виробництва, зберігання та використання, оскільки вони відображають як терапевтичні, так і споживчі властивості ЛЗ, проте Державна фармакопея України не регламентує конкретних вимог до реологічних характеристик [6]. При вивченні реологічних властивостей необхідно враховувати взаємний вплив як складових компонентів, які зумовлюють консистенцію МЛЗ, так і зовнішніх чинників (температура, спосіб і тривалість обробки дисперсної системи, умов і часу зберігання, транспортування і т. д.), що впливають на консистенцію готового продукту.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, без дотримання нормативних технологічних процесів при виготовленні м'яких лікарських засобів забезпечення їх якості є неможливим. Для створення МЛЗ необхідно обґрунтовано та методологічно підходити до всіх етапів фармацевтичного розроблення, які повинні проводитись за умов урахування нових технологій, результатів біофармацевтичних методів оцінки якості відповідно до сучасних медико-біологічних вимог, а також із зазначенням особливостей проникнення діючих та допоміжних речовин через шкіру та слизові оболонки.

1. Биофармация / Под ред. *А. И. Тихонова*. – Х. : Изд-во НфаУ „Золотые страницы”, 2003. – 240 с.

2. *Воловик Н. В.* Розробка гелевих основ для м'яких лікарських засобів / *Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов* // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С.51.

3. *Давтян Л. Л.* Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія // Фармац. журн. – 2003. – № 3. – С. 74 – 77.

4. *Тарасенко В.О.* Розробка складу та технології стоматологічних м'яких лікарських форм з німесулідом та цефтриаксоном: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – К. : Прінт Квік, 2010. – 24 с.

5. *Малкин А. Я.* Реология: концепции, методы, приложения / *А. Я. Малкин, А. И. Исаев* / [пер. с англ]. – СПб: Профессия, 2007. – 560 с.

6. *Скорохода В. Й.* Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / *В. Й. Скорохода, Ю. Я. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.]* // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 62 – 64.

7. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2008. – Доп. 2. – 620 с.

8. Настанова 42-3.1:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. – К, 2008. – 15 с.

9. *Тарасенко В. О.* Визначення фізико-хімічних показників стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонту. Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., – 2009. – Вип. 18. – Кн. 3. – С. 174–177.

10. *Перцев И. М.* Фармацевтические и биологические аспекты мазей / *И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халаева.* – Харьков: Издательство НФаУ „Золотые страницы”, 2003. – 288 с.

11. *Власенко І.О.* Розробка науково обґрунтованого складу та технології м'яких лікарських засобів протизапальної та антимікробної дії для стоматології.: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – К. : Прінт Квік, 2009. – 24 с.

12. *Давтян Л.Л.* Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології.: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – К. : Прінт Квік, 2006. – 32 с.

13. *Жогло Ф.* Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник. – Львів: Афіша, 2002. – 80 с.

14. *Maisch T.* Antimicrobial photodynamic therapy: useful in the future *Lasers In Medical Science.* – 2007. – V. 22, № 2. – P. 83 – 91.

15. *Encyclopedia of pharmaceutical technology / Third edition / Edited by J. Swarbic.* – New York, london: Informa healthcare, 2007. – 1171 p.

Надійшла до редакції 14.03.2012.

*Р. С. Корытнюк, Г. В. Загорий, В. А. Тарасенко, Укадики Чинамере*

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕЛЕЙ

**Ключевые слова:** гель, вязкость, реологические свойства, дисперсная фаза, лекарственная форма, напряжение сдвига, тиксотропность, реологический оптимум, растворитель, технология

### РЕФЕРАТ

Приведены основные подходы к разработке мягких лекарственных средств, в частности гелей, с учетом обоснования выбора вспомогательных веществ и их концентрации, а также особенностей проникновения лекарственных веществ через кожу и слизистые, что предполагает проведение комплекса технологических, физико-химических, микробиологических и биологических исследований.

*R. S. Koritnyuk, G. V. Zagoriy, V. O. Tarasenko, Ukadike Cheenamere*

## TECHNOLOGICAL AND PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF GELS

**Key words:** gel, viscosity, reological properties, dispersible phase, medicinal form, tension of change, thixotropy, reological optimum, solvent, technology

### SUMMARY

The basic going is resulted near development of soft medications, in particular gels, taking into account the ground of choice of auxiliary matters and and kh concentration, and also features of penetration of medicinal matters through a skin and mucous membranes, that supposes the leadthrough of complex of technological, physical and chemical, microbiological and biological researches.