

## ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ СТРУЧКОВОГО ПЕРЦЮ ДЛЯ НЕВРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ

© С.А. Гладишева, І.Л. Кечин

Запорізький державний медичний університет

**Резюме:** проведено дослідження з оптимізації складу гелю з густим екстрактом перцю стручкового й ксантинолу нікотинатом із використанням математичної моделі повного факторного експерименту 2<sup>3</sup>, що дозволяє провести спільну оцінку впливу кількісного складу лікарської форми на її основні біофармацевтичні й фармакологічні властивості. Комплексна оцінка впливу зміни досліджуваних факторів на параметри оптимізації, проведена за допомогою функції бажаності, дозволила виявити раціональний склад гелю для неврологічної практики з оптимальним рівнем специфічної активності, високими реологічними й споживчими властивостями.

**Ключові слова:** екстракт стручкового перцю густий, ксантинолу нікотинат, гель, основа-носій, адгезія, “механічна стабільність”.

**Вступ.** Міжнародна класифікація хвороб Х видання в класі захворювань кістково-м'язової системи й сполучної тканини (клас XIII) містить не тільки численні інфекційні й реактивні артрити, запальні й дегенеративні поліартропатії, системні захворювання сполучної тканини, але й хвороби м'яких тканин (м'язів, зв'язок, сумок та ін.), а також остеопатії й хондропатії. Ревматичні хвороби являють собою різноманітні за походженням захворювання переважно системного характеру, що перебігають зі стійким або мінущим суглобним синдромом. Це ревматизм і дифузні хвороби сполучної тканини, різноманітні артрити, хвороби хребта запального й дегенеративного характеру й так звані хвороби м'яких (позасуглобних і навколосуглобних) тканин [6, 8].

Ревматичні захворювання соціально обтяжені й характеризуються високою поширеністю, їх статистика за останні роки постійно росте. До симптоматики цієї групи хвороб належать: повільний, поступовий початок захворювання; обмеження рухливості суглобів й їхня ригідність; болі, що підсилюються при русі й послаблюються в спокої; випоти й інші запальні прояви, у тому числі запальні зміни м'яких тканин і зв'язкового апарату [5].

Через поширеність цієї групи хвороб особливої актуальності набувають засоби, що дозволяють полегшити стан пацієнта. Першою стадією для лікування будь-якого хронічного болю, за рекомендацією ВООЗ, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що роблять ефективну аналгезію при слабкому й помірному болю. Вони різняться за перевагою антипіретичного, протизапального й аналгетичного ефекту, а також за індивідуальною чутливістю й переносимі-

стю пацієнтами, що зумовлює їхній вибір. Однак їхнє тривале застосування призводить до розвитку цілого ряду серйозних побічних ефектів відносно шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, нервової системи пацієнтів [1].

У зв'язку із цим вважають за доцільне й раціональне використання фармакотерапевтичних засобів локальної дії, які створюють максимум концентрації біологічно активних речовин у місці ураження й виключають розвиток побічних реакцій, притаманних для системного прийому [11].

Одним із таких ефективних біологічно активних речовин є капсаїциноїди, що містяться в плодах червоного перцю стручкового (*Capsicum annuum*, сем. *Solanaceae*). Капсаїциноїди – це група аналогів капсаїцину, які являють собою ваніліламіди ряду карбонових кислот (ізодецилової, ізодецилової, нонанової, каприлової та ін.) і мають подібні хімічні властивості. При порушенні капсаїцином рецепторів відкриваються невідборчі катіонні канали, збільшується проникність для іонів натрію й кальцію, що приводить до деполаризації мембрани нейрона й виділення нейропептидів. Крім того, порушення шкірних больових рецепторів як С-волокон, так і тонких мієлінових волокон, стійка деполаризація мембрани призводять до виснаження запасів нейромедіаторів, зокрема норадреналіну й повної блокади проведення стимулів болю, що сприймається як аналгезія. Лікарські форми для зовнішнього застосування на основі капсаїциноїдів ефективні як у сполученні із призначенням НПЗП, так і в монотерапії [10].

При цьому відомо, що комбінування в лікарських формах місцевої дії капсаїциноїдів із похідними ніотинової кислоти потенціює аналгетичний

ефект лікарської форми, викликає безпосереднє розширення капілярів, поліпшуючи мікроциркуляцію. Така комбінація місцевоподразнювальних й ангіотрофічних лікарських речовин забезпечує стійке розширення кровоносних судин, гіперемію, посилення кровотоку, збільшення розтяжності сполучної тканини й м'язів при зниженні м'язового тонуусу. Це сполучення ефективно реалізується, зокрема, у такій відомій зовнішній лікарській формі, як мазь «Фіналгон», діючі речовини якої являють собою сполучення синтетичного аналога капсаїцину ноніваміду й похідного ніотинової кислоти нікобоксилу [4].

Найбільш удаюю лікарською формою для локального застосування практичні фахівці вважають гель, наявність легких розчинників у якому забезпечує оптимальне усмоктування лікарської речовини через шкірний бар'єр [7]. При цьому відзначають, що після нанесення гелю концентрація діючої речовини максимальна в жировій тканині, значно нижча в синовіальній рідині й мінімальна в крові [9].

Україна має потужну сировинну базу для виробництва основного джерела капсаїциноїдів – густого екстракту стручкового перцю (ГЕСП), що виробляється на ВАТ «Лубнифарм». Таким чином, розробка лікарської форми для зовнішнього застосування (гелю) в неврологічній практиці на основі доступної вітчизняної сировини й технологій актуальна для практичної медицини й фармації України.

Результатами попередніх досліджень встановлено, що поєднання густого екстракту стручкового перцю й ксантинолу нікотинату в концентраціях 5% і 0,2% на основі 4% натрій карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю, відповідно, з додаванням 1% рицинової олії забезпечує оптимальний фармакологічний ефект після нанесення на шкіру лабораторних тварин. При цьому між рівнем фармакологічного ефекту й концентрацією густого екстракту стручкового перцю й ксантинолу нікотинату в лікарській формі виявлена наявність статистично достовірного взаємозв'язку, що можна описати у вигляді адекватного рівняння другого порядку. Однак модельна основа гелю, використовувана в попередніх дослідженнях, для оптимізації реологічних характеристик лікарської форми вимагала подаль-

шої корекції її складу й біофармацевтичних досліджень із доцільності додаткового введення допоміжних речовин [2].

Мета досліджень – оптимізація складу гелю з ГЕСП і ксантинолу нікотинатом, що забезпечує високу ефективність м'якої лікарської форми, структурно-механічні й споживчі властивості.

**Методи дослідження.** Об'єктами дослідження служили експериментальні зразки гелів, що містять як діючі речовини ГЕСП (5%) і похідне ніотинової кислоти – ксантинолу нікотинат (0,2%). Як основу використовували 4% натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель із додаванням 1% олії рицинової, що забезпечує легке змивання після аплікацій, не викликає алергічних і сенсibiliзуючих проявів після нанесення [7]. У процесі досліджень встановлено, що для поліпшення змішуваності компонентів і оптимізації пружно-гнучко-пластичних характеристик гелю в його склад доцільно вводити спирт етиловий.

Установлення раціонального сполучення олії рицинової, спирту етилового й гліцерину в гелі, що забезпечує належну його адгезію до шкіри пацієнта, високі реологічні властивості й специфічну активність, проводили відповідно до плану математичної моделі повного факторного експерименту 2<sup>3</sup>, що є оптимальним для проведення спільної оцінки впливу зазначених параметрів оптимізації на досліджувані фактори [3].

Адгезію лініменту (параметр оптимізації У<sub>1</sub>) встановлювали на модифікованому пластометрі, фіксуючи масу, що забезпечує відрив плексигласової пластини площею 36 см<sup>2</sup> від плексигласової кювети з гелем. Реологічні характеристики гелів оцінювали за величиною їх «механічної стабільності» (У<sub>2</sub>), що встановлювали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» із циліндричним пристроєм.

Підвищення температури шкіри щурів, що перебували під каліпсоловим наркозом (параметр оптимізації У<sub>3</sub>), оцінювали через 60 хвилин після нанесення гелю за допомогою електротермометра поліграфа «Салют».

**Результати й обговорення.** Матриця планування експерименту й отриманих результатів представлені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Матриця планування повного факторного експерименту 2<sup>3</sup> і результати визначення адгезії, «механічної стабільності» гелю

Фактори та їхні рівні (%)	Верхній рівень +1	Основний рівень 0	Нижній рівень -1
X <sub>1</sub> – концентрація олії рицинової в гелі	4	3	2
X <sub>2</sub> – концентрація етанолу в гелі	30	20	10
X <sub>3</sub> – концентрація гліцерину в гелі	7	6	5

Продовження табл. 1

№ за/п	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Y <sub>1</sub> (г)	Y <sub>2</sub> (ум.од.)	Y <sub>3</sub> (°C)
1	+	+	+	394,33	1,29	1,40
2	-	+	+	355,00	1,29	0,96
3	-	-	+	346,67	1,17	0,05
4	+	-	+	367,33	1,20	0,97
5	+	+	-	349,00	1,19	0,76
6	-	+	-	318,33	1,23	0,67
7	+	-	-	362,33	0,89	1,00
8	-	-	-	343,33	0,85	0,96
9	0	0	0	351,67	0,58	0,97

Комплексну оцінку впливу зміни досліджуваних факторів на параметри оптимізації проводили за допомогою функції бажаності [3], переводячи числові показники результатів експерименту в показники функції D. Сукупну взаємодію

показників оцінювали як квадратний корінь із добутку відповідних показників функції для всіх параметрів оптимізації. Результати проведеної оптимізації математичної моделі представлені в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Результати проведення оптимізації повного факторного експерименту 2<sup>3</sup> за допомогою функції бажаності

№ за/п	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	D = d <sub>1</sub> x d <sub>2</sub> x d <sub>3</sub>
1	+	+	+	0,97	0,40	0,94	0,6
2	-	+	+	0,69	0,40	0,96	0,52
3	-	+	+	0,57	0,50	0,05	0,12
4	+	-	-	0,80	0,47	0,97	0,60
5	+	-	-	0,60	0,49	0,76	0,47
6	-	-	-	0,20	0,45	0,67	0,25
7	+	-	-	0,79	0,70	1,00	0,74
8	-	-	-	0,51	0,74	0,96	0,60
9	0	0	0	0,64	0,81	0,97	0,71

Оптимізація повного факторного експерименту 2<sup>3</sup> за допомогою функції бажаності дозволяє описати сполучений вплив усіх параметрів оптимізації на досліджувані фактори рівнянням:

$$y = 4,61 + 0,92X_1 - 0,22X_2 - 0,23X_3$$

Отримане рівняння наведено в канонічній формі. Взаємозв'язок між концентраціями олії рицинової й спирту етилового в гелі описується рівнянням першого порядку:

$$y = 4,61 + 0,92X_1 - 0,22X_2$$

Побудова ліній рівного виходу за сукупністю параметрів оптимізації (D) показала, що оптимум плану перебуває в точці, якій відповідають такі рівні факторів:

X<sub>1</sub> (рівень +1), що відповідає 4% концентрації олії рицинової в гелі;

X<sub>2</sub> (рівень -1), що відповідає 10% концентрації спирту етилового в гелі.

Аналіз впливу концентрації гліцерину (X<sub>3</sub>) на параметри оптимізації показав, що найбільш раціональним є введення до складу гелю 5% гліцерину.

Таким чином, установлений оптимальний склад гелю:

Екстракту стручкового перцю густого	5%
Ксантинолу нікотинату	0,2%
Олії рицинової	4%
Спирту етилового	10%
Гліцерину	5%
3% розчину натрію карбоксиметилцелюлози	до 100%.

**Висновки.** 1. Проведено дослідження з оптимізації складу гелю з густим екстрактом перцю стручкового й ксантинолу нікотинату з використанням математичної моделі повного факторного експерименту 2<sup>3</sup>, що дозволяє провести спільну оцінку впливу кількісного складу лікарської форми на її основні біофармацевтичні й фармакологічні властивості.

2. Комплексна оцінка впливу зміни досліджуваних факторів на параметри оптимізації, проведена за допомогою функції бажаності, дозволила виявити раціональний склад гелю для неврологічної практики, що має оптимальний рівень специфічної активності, високі реологічні й споживчі властивості.

### Література

1. Ананьева Л.П., Балабанова Р.М. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костномышечной системы // *Consilium medicum*. – 2001. – Т.3, № 9. – С. 428-432.
2. Гладышева С.А., Головкин В.А. Пути оптимизации исследований по созданию эффективных лекарственных форм для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата // *Приоритеты фармацевтической науки и практики: Мат. заочн. международн. конф.* – Москва, 2005. – С. 185-187.
3. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. Планы дисперсионного анализа – Киев:Вища школа, 1992. – 187 с.
4. Лесиовская Е.Е., Коноплева Е.В. Финалгон в борьбе с болью // *Рус. мед. журн.* – 2001. – Т. 9, №7-8. – С. 277-278.
5. Михеев С.М. Применение местных средств в ревматологии // *Рус. мед. журн.* – 2006. – № 6. – С. 5-6.
6. Насонова В.А., Амирджанова В.Н., Фоломеева О.М. Ревматические болезни в свете международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) // *Тер. арх.* – 1998. – № 5. – С. 5-8.
7. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чушов, Е.Л.Халеева. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
8. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Являются ли ревматические болезни проблемой для современной России? // *Рус. мед. журн.* – 1997. – Т.5, № 7. – С. 415-417.
9. Чичасова Н.В. Место локальной терапии суставов, периартикулярных тканей и позвоночника в клинической практике // *Consilium medicum*. – 2001. – Т 3, № 9. – С. 426-427.
10. Deal C. L. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial / C. L. Deal, T.J. Schnitzen // *Clin. Ther.* – 1991. – №13. – P. 383-395.
11. Moore R.A. Quantative systemic review of topically applied NSAIDs / R.A. Moore, M.R. Tramer, D. Caroll [et al.] // *Brit. Med. J.* – 1998. – №316. – P. 333-338.

## ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ГЕЛЯ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ СТРУЧКОВОГО ПЕРЦА ДЛЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**С.А. Гладышева, И.Л. Кечин**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** проведены исследования по оптимизации состава геля с густым экстрактом перца стручкового и ксантинола никотинатом с использованием математической модели полного факторного эксперимента  $2^3$ , позволяющей провести совместную оценку влияния количественного состава лекарственной формы на ее основные биофармацевтические и фармакологические свойства. Комплексная оценка влияния изменения изучаемых факторов на параметры оптимизации, проведенная при помощи функции желательности, позволила выявить рациональный состав геля для неврологической практики, обладающий оптимальным уровнем специфической активности, высокими реологическими и потребительскими свойствами.

**Ключевые слова:** экстракт стручкового перца густой, ксантинола никотинат, гель, основа-носитель, адгезия, “механическая стабильность”.

## OPTIMIZATION OF STRUCTURE OF GEL WITH THE DENSE EXTRACT OF SILICULOSE PEPPER FOR NEUROLOGIC PRACTICE

**S.A. Hladysheva, I.L. Kechyn**

*Zaporizhyan State Medical University*

**Summary:** researches on optimization of structure of gel with a dense extract of pepper siliculose and Xantinoli nicotinas with use of mathematical model of the full factorial experiment  $2^3$  has been carried out. They allow to lead a joint estimation of influence of quantitative structure of the medicinal form on its basis biopharmaceutical and pharmacological properties. The complex estimation of influence of change of studied factors on parameters of the optimization, lead by means of function of desirability, has allowed to reveal rational structure of gel for the neurologic practice with optimum level of specific activity, high rheologic and consumer properties.

**Key words:** dense extract of siliculose pepper, Xantinoli nicotinas, gel, basis-carrier, adhesion, “mechanical stability”.