

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-69-78](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78)
УДК 615.1



Оригинальная статья / Research article

Разработка состава и технологии комбинированного геля для терапии остеоартроза с фармакологическим обоснованием содержания компонентов

У. В. Ногаева^{1*}, Ю. М. Коцур¹, Е. В. Флисюк¹, Д. Ю. Ивкин¹, Е. Д. Семивеличенко¹,
И. А. Титович¹, И. А. Наркевич¹, В. Г. Антонов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

*Контактное лицо: Ногаева Ульяна Валерьевна. E-mail: uljana.nogaeva@pharminnotech.com

ORCID: У. В. Ногаева – <https://orcid.org/0000-0002-8214-7553>; Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Е. Д. Семивеличенко – <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>; И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;

И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; В. Г. Антонов – <https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 29.11.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

Резюме

Введение. Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, которым страдает более 10 % населения земного шара. Каждый год диагноз впервые устанавливается более чем у 600 тысяч человек, однако эти данные не отражают истинной распространенности заболевания, поскольку не все пациенты обращаются за помощью в лечебные учреждения [1, 2].

Цель. Фармацевтическая разработка состава и технологии геля на основе мелоксикама, производного пурина и иммуномодулирующего компонента для терапии ОА с фармакологическим обоснованием содержания действующих веществ.

Материалы и методы. Изучена комбинация трех активных фармацевтических субстанций: нестероидного противовоспалительного средства – мелоксикама, производного пурина и оригинального иммуномодулятора М. В качестве гелеобразователей рассматривали альгинат натрия, гидроксипропилцеллюлозу и ксантановую камедь. Были определены два технологических режима получения гелевой основы. Концентрации действующих веществ выбирали, базируясь на результатах доклинических исследований. ОА был смоделирован с помощью сочетанного введения в полость скакательного (заплюсневое) сустава 0,1 мл смеси полного адьюванта Фрейнда с 10 % суспензией талька в изотоническом растворе натрия хлорида в соотношении 1:10. Критериями выбора оптимального состава геля служил размер поврежденного сустава, толерантность к физической нагрузке и гистологическая картина в сравнении с интактными и контрольными животными. В отношении количественных данных подсчитывались средние выборочные значения (М) и стандартные отклонения (SD). Результаты соответствовали законам нормального распределения, статистическую обработку проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA), используя программу GraphPad Prism 8.0.2, США при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение. Разработан состав и предложена технология топической лекарственной формы на основе альгината натрия. Данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что наивысшая эффективность достигается при использовании состава, содержащего 3 % производного пурина, 5 % иммуномодулятора М и 0,5 % мелоксикама. Разработанный состав по эффективности подавления симптомов ОА показал результаты, превышающие референтный препарат.

Заключение. Разработано оригинальное комбинированное средство для терапии ОА. За счет выбранного компонентного состава при большей эффективности удалось снизить дозировку мелоксикама до 0,5 %, а использование в качестве гелеобразователя альгината натрия способствовало пролонгации действия геля и последующему сокращению числа аппликаций.

Ключевые слова: остеоартроз, мелоксикам, доклинические исследования, альгинат, топические лекарственные формы, нестероидные противовоспалительные средства

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю. М. Коцур, У. В. Ногаева, И. А. Наркевич и Е. В. Флисюк разработали составы и изготовили топические лекарственные формы. Д. Ю. Ивкин, Е. Д. Семивеличенко и В. Г. Антонов провели доклинические исследования сравнительной эффективности полученных составов, а также определили концентрации действующих веществ. У. В. Ногаева, Д. Ю. Ивкин, Ю. М. Коцур, Е. Д. Семивеличенко, И. А. Наркевич, И. А. Титович участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Ногаева У. В., Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Семивеличенко Е. Д., Титович И. А., Наркевич И. А., Антонов В. Г. Разработка состава и технологии комбинированного геля для терапии остеоартроза с фармакологическим обоснованием содержания компонентов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):69–78. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-69-78](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78)

© Ногаева У. В., Коцур Ю. М., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Семивеличенко Е. Д., Титович И. А., Наркевич И. А., Антонов В. Г., 2021

© Nogaeva U. V., Kotsur Ju. M., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Semivelichenko E. D., Titovich I. A., Narkevich I. A., Antonov V. G., 2021

Development of the Composition and Technology of a Combined Gel for the Treatment of Osteoarthritis with a Pharmacological Rationale for the Content of Components

Uljana V. Nogaeva^{1*}, Julia M. Kotsur¹, Elena V. Flisyuk¹, Dmitry Yu. Ivkin¹, Evgeniy D. Semivelichenko¹, Irina A. Titovich¹, Igor A. Narkevich¹, Victor G. Antonov²

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia

*Corresponding author: Uljana V. Nogaeva. E-mail: uljana.nogaeva@pharminnotech.com

ORCID: Uljana V. Nogaeva – <https://orcid.org/0000-0002-8214-7553>; Julia M. Kotsur – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>;

Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Evgeniy D. Semivelichenko – <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>;

Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; Victor G. Antonov – <https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>.

Received: 20.10.2021

Revised: 29.11.2021

Published: 27.12.2021

Abstract

Introduction. Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease that affects more than 10 % of the world's population. More than 600 000 people are diagnosed for the first time each year, but these data do not reflect the true prevalence of the disease, since not all patients seek help from hospitals [1, 2].

Aim. Pharmaceutical development of the composition and technology of a gel based on meloxicam, a purine derivative and an immunomodulating component for the treatment of OA with pharmacological substantiation of the content of active substances.

Materials and methods. A combination of three active pharmaceutical substances was studied: a non-steroidal anti-inflammatory drug – meloxicam, a purine derivative and an original immunomodulator M. Sodium alginate, natrozone and xanthan gum were considered as gelling agents. Were identified two technological modes of obtaining a gel base. The concentrations of active substances were selected based on the results of preclinical studies. OA was modeled by the combined administration of 0.1 ml of a mixture of Freund's complete adjuvant with a 10 % talc suspension in isotonic sodium chloride solution in a ratio of 1:10 into the hock (tarsus) joint cavity. The criteria for choosing the optimal composition of the gel were the size of the damaged joint, exercise tolerance and the histological picture in comparison with intact and control animals. For quantitative data, sample mean values (M) and standard deviations (SD) were calculated. The results corresponded to the laws of normal distribution, statistical processing was carried out using one-way analysis of variance (One-Way ANOVA) using the GraphPad Prism 8.0.2 software, USA at the level of statistical significance of differences $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

Results and discussion. The composition was developed and the technology of the topical dosage form based on sodium alginate was proposed. Preclinical data indicate that the highest efficacy is achieved when using a formulation containing 3 % purine derivative, 5 % immunomodulator M and 0.5 % meloxicam. The developed composition for the effectiveness of suppressing the symptoms of OA showed results that exceeded the reference drug.

Conclusion. An original combined agent for the treatment of OA has been developed. Due to the selected component composition, with greater efficiency, it was possible to reduce the dosage of meloxicam to 0.5 %, and the use of sodium alginate as a gelling agent contributed to the prolongation of the action of the gel and the subsequent reduction in the number of applications.

Keywords: osteoarthritis, meloxicam, preclinical studies, alginate, topical dosage forms, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Julia M. Kotsur, Uljana V. Nogaeva, Igor A. Narkevich and Elena V. Flisyuk developed formulations and manufactured topical dosage forms. Dmitry Yu. Ivkin, Evgeniy D. Semivelichenko and Victor G. Antonov conducted preclinical studies of the comparative effectiveness of the obtained formulations, and also determined the concentrations of active substances. Uljana V. Nogaeva, Dmitry Yu. Ivkin, Julia M. Kotsur, Evgeniy D. Semivelichenko, Igor A. Narkevich, Irina A. Titovich participated in writing the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Nogaeva U. V., Kotsur Ju. M., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Semivelichenko E. D., Titovich I. A., Narkevich I. A., Antonov V. G. Development of the composition and technology of a combined gel for the treatment of osteoarthritis with a pharmacological rationale for the content of components. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1):69–78. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-69-78](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78)

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме лечения остеоартроза (ОА) связан с широкой распространенностью и прогрессирующим характером течения этого заболевания, приводящего к снижению или потере трудоспособности, ранней инвалидизации работающего населения и выраженному снижению качества жизни [3, 4].

В Российской Федерации, по данным официальной статистики, в 2010 году было зарегистрировано 3 млн 700 тыс. пациентов [5]. Каждый год диагноз впервые устанавливается более чем у 600 тысяч человек, однако эти данные не отражают истинной распространенности заболевания, поскольку не все пациенты обращаются за помощью в лечебные учреждения [1].

Современный подход к терапии остеоартроза предполагает использование немедикаментозных и медикаментозных методов [6, 7]. Особый интерес представляет использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При топическом применении некоторые из них (например, кетопрофен и мелоксикам) оказывают позитивное влияние на проявления ОА [8, 9], что определяется их противовоспалительным и отчетливым анальгетическим действием, влиянием на интерлейкины и металлопротеиназы, способствующие разрушению хряща [10]. НПВП способны не только уменьшать выраженность боли в суставах, но и подавлять экссудативные явления и восстанавливать объем движений в пораженных суставах, то есть воздействовать на основные субъективные и объективные симптомы ОА [11].

Многие пациенты вынуждены принимать НПВП практически постоянно. В связи с этим актуальна разработка комбинированного противовоспалительного средства, обладающего пролонгированным действием при топическом применении (комплаентность и отсутствие необходимости учёта коморбидности).

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости мелоксикама [12–14]. Отдельно отмечается его положительное влияние на метаболизм гиалинового хряща – основного плацдарма развития патологического процесса при остеоартрозе [15].

Введение в состав геля дополнительных противовоспалительных и иммуномодулирующих компонентов может способствовать возникновению синергетического эффекта, а также уменьшению дозировки собственно мелоксикама.

Целью настоящего исследования стала фармацевтическая разработка состава и технологии противовоспалительного средства для терапии ОА с фармакологическим обоснованием содержания компонентов.

Во время работы решались следующие задачи:

1. Разработка состава гелевой основы.
2. Изучение свойств действующих веществ и их совместимости между собой и с компонентами гелевой основы.
3. Разработка технологии получения геля для наружного применения и наработка лабораторных серий геля для проведения фармакологических исследований.
4. Проведение доклинических исследований, позволяющих определить оптимальные дозировки заявленных компонентов, а также оценить эффективность и безопасность полученного средства.

Методология проведения НИР основана на научно-обоснованных технологиях и методах, системном анализе информационных источников, составлении плана НИР и выполнении отдельных экспериментальных работ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для работы в качестве АФС было взято три вещества, обладающих разными свойствами:

1. Мелоксикам – НПВП, механизм действия которого связан с ингибированием синтеза простагландинов в результате избирательного подавления ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. Мелоксикам оказывает хондропозитивное действие на суставной хрящ. По своим физико-химическим свойствам он представляет собой светло-жёлтое вещество, практически нерастворимое в воде.
2. Производное пурина – белый кристаллический порошок, который в ходе доклинических исследований уже показал свою противовоспалительную активность за счет влияния на обменные процессы.
3. Иммуномодулятор М – белый крупнокристаллический порошок, легко растворимый в воде.

При разработке мягкой лекарственной формы в качестве потенциальных гелеобразователей использовали: альгинат натрия (Protanal PH 1033, Ирландия), гидроксипропилцеллюлозу (Natrosol 250, Ashland, США) и ксантановую камедь (Foodchem®, Китай).

Критериями выбора при подборе оптимального гелеобразователя являлись органолептические свойства: внешний вид, цвет, запах, текучесть, распределяемость получаемого геля.

Для каждого гелеобразователя готовили водные растворы трех концентраций: 0,5, 1,0 и 2,0 %. Параллельно определяли оптимальный режим получения раствора гелеобразователя.

Исследовали два режима растворения:

I режим – к навеске гелеобразователя приливали 40 мл холодной воды и оставляли набухать в течение 20 часов. После набухания тщательно перемешивали в ламинарном режиме (без образования пузырей).

II режим – отмеривали 40 мл горячей воды в мерный стакан (60–70 °С) и устанавливали на мешалку. Включали мешалку со скоростью 300 оборотов в минуту, навеску гелеобразователя вносили при перемешивании в образующуюся воронку порциями, таким образом, чтобы не образовывалось комков. При необходимости оставляли набухать в течение 60 мин.

В качестве вспомогательных веществ рассматривали твин-80 (Tween® 80, Merck, Германия), диметилсульфоксид – ДМСО (АО «Экос-1», Россия), пропиленгликоль (АО «Экос-1», Россия), кремофор (Kolliphor® RH 40, Merck, Германия).

Для отвешивания АФС и реактивов использовали весы ОНАУС РА-214, США, размер частиц после растворения мелоксикама оценивали с помощью цифрового микроскопа 40х – 1600х (Bresser® LCD MICRO 5MP, Германия). Для приготовления гелевых составов использовали мешалку с верхним приводом Heidolph RZR 2000, Германия, при оценке кислотности – рН-метр Аквилон-410, Россия.

Для оценки эффективности разработанных составов и выбора оптимальной концентрации каждого компонента проводились трехэтапные доклинические исследования. Фармакологическую эффективность итогового состава сравнивали с эффектом от применения референс-препарата, содержащего мелоксикам (Амелотекс®, гель для наружного применения 1 % 50,0, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия, серия 140520, срок годности до 05.23).

В качестве тест-системы были выбраны лабораторные аутбредные крысы самцы по 8 животных в каждой группе. Количество животных, используемых в исследовании, достаточно для получения статистически достоверных результатов и при этом было минимальным возможным по биоэтическим принципам.

ОА был смоделирован с помощью сочетанного введения в полость скакательного (заплюсневой) сустава 0,1 мл смеси полного адъюванта Фрейнда с 10 % суспензией талька в изотоническом растворе натрия хлорида в соотношении 1:10.

Критериями выбора оптимального состава геля служил размер поврежденного сустава, толерантность к физической нагрузке и гистологическая картина в сравнении с интактными и контрольными животными.

Гели и основа по 0,1 мл наносились животным ежедневно 1 раз в день на кожу. Для предотвращения слизывания животными нанесенных на кожу испытуемых препаратов, образцы наносились путем втирания до полного впитывания. На протяжении эксперимента еженедельно проводился клинический осмотр. На 28 день после начала каждого этапа проводилась оценка толерантности к физической нагрузке, а на 29-й день – эвтаназия углекислым газом в CO₂-боксе модели THF3481-V01 (производитель BIOSCAPE (EHRET), Германия) с выделением пораженного сустава для передачи в гистологическую лабораторию.

Физическую выносливость изучали путем однократного помещения животных на тредмил (Treadmill System for rats, TSE, Германия). Скорость движения транспортной ленты – 0,7 м/сек, угол наклона – 15°. Критерием полного утомления животного служило отсутствие реакции крысы на удар током 3 мА. Регистрировали время окончания бега в секундах, затем животное удаляли с транспортера.

В отношении всех количественных данных применялись методы описательной статистики: подсчитывались средние выборочные значения (M) и стандартные отклонения (SD).

Результаты соответствовали законам нормального распределения, статистическую обработку проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA), используя программу GraphPad Prism 8.0.2, США при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной тенденцией развития фармацевтики является создание лекарственных препаратов с минимальным системным влиянием и локальным действием на пораженные органы и ткани.

Выбор основы лекарственных форм для наружного применения зависит от многих факторов, начиная со стабильности и совместимости, типа болезни и кожи, на которую препарат будет наноситься, и, заканчивая биофармацевтическими аспектами.

Исследование свойств выбранных нами гелеобразователей показало, что оптимальным для нашей фармацевтической разработки будет использование альгината натрия в 2 % концентрации. Полученный гель обладал приятной консистенцией, упругостью, легко распределялся и не растекался. Для его получения оказались приемлемы оба технологических режима, при перемешивании не образовывались пузыри. Гель получался прозрачным, со слабым характерным запахом и кислотностью, равной 6,5 [16, 17].

В рамках подбора оптимального компонентного состава геля было изучено 9 составов с различной концентраций гелеобразователя, ПАВ и пропиленгликоля. Установлено, что гели, содержащие кремофор, обладали большей упругостью и меньше растекались при нанесении на кожу.

Для определения оптимального способа введения действующих веществ в основу, согласно методике, предложенной Государственной Фармакопеей 14 издания, было проведено изучение растворимости компонентов.

Оказалось, что производное пурина и иммуномодулятор М гидрофильны, следовательно, их можно вводить либо в виде растворов в гелевую основу, либо растворять в готовой основе.

Мелоксикам плохо растворим в используемых вспомогательных веществах, однако он образует истинный раствор в диметилсульфоксиде (ДМСО), использование которого в составе данного геля ограничена химической несовместимостью с иммуномодулятором М.

Поскольку размер частиц мелоксикама в пропиленгликоле при просмотре под цифровым микроскопом оказался меньше 100 мкм, было принято решение вводить мелоксикам в виде тонкой суспензии.

В результате, была разработана следующая технология получения геля:

1. Компоненты смеси отвешивали в соответствии с составом.
2. В термостойком стакане нагревали воду очищенную (примерно 2/3 от рассчитанного количества) до температуры (50–60) °С.
3. Емкость с нагретой водой очищенной устанавливали на мешалку с верхним приводом на скорости вращения 300 об/мин. При перемешивании вносили в воду расчетное количество альгината натрия. Перемешивали до полного набухания и растворения гелеобразователя.

- К полученному раствору гелеобразователя добавляли кремофор RH 40 и твин 80.
- В отдельной емкости готовили суспензию мелоксикама в пропиленгликоле, которую вносили в емкость с раствором гелеобразователя.
- В сухую чистую ступку помещали рассчитанное количество производного пурина и иммуномодулятора М, компоненты растирали пестиком.
- Вносили раствор гелеобразователя и мелоксикама в ступку небольшими порциями при постоянном перемешивании. Добавляли оставшееся количество воды очищенной и снова перемешивали до однородности.
- Полученный гель помещали в банку с навинчивающейся крышкой и в дальнейшем использовали для фармакологических исследований.

На рисунке 1 представлена технологическая схема получения противовоспалительного геля на основе альгината натрия в лабораторных условиях.

Важной составляющей представляемой фармацевтической разработки стало определение оптимального количества каждого действующего вещества. На первом этапе доклинических исследований выбирали концентрацию производного пурина, на втором – иммуномодулятора М и на третьем – мелоксикама (рисунок 2).

Было определено, что наивысшую активность производное пурина демонстрирует при 3 % концентрации, а иммуномодулятор М – при 5 % содержании.

Сравнительная эффективность применения гелей, отличающихся только содержанием мелоксикама, представлена далее.

1. Оценка размеров поврежденного сустава.

Для оценки противовоспалительной эффективности гелей были измерены размеры поврежденного скакательного сустава крыс в сравнении с животными контрольной группы и неповрежденным суставом второй задней конечности [18]. Измерение проводилось с помощью электронного штангенциркуля (погрешность измерений, $\pm 0,03$ мм), с фиксацией на

скакательном суставе. Результаты представлены в таблице 1.

По влиянию на изменение размера сустава разработанные составы оказались сопоставимыми между собой и референтным препаратом.

2. Толерантность к физической нагрузке.

С учетом избегания использования поврежденного сустава/одной из опорных конечностей был проведен тест толерантности к физической нагрузке, данные представлены в виде диаграммы, где концентрации даны по мелоксикаму (рисунок 3).

По оси ординат показана длина дистанции, которую преодолевал животное. Наибольшую активность по влиянию на двигательную активность продемонстрировали гели, содержавшие мелоксикам в концентрации 0,5 % и 1 %.

3. Гистологическое исследование.

Адьювант-индуцированный артрит является одной из старейших экспериментальных моделей, которая используется для тестирования лекарственных препаратов из группы НПВП [19]. Особенности модели заключаются в наличии отека конечностей, дегенерации хрящей, лимфоцитарной инфильтрации воспаленной ткани суставов, утрате их функции, кроме того, отмечается резорбция кости и надкостницы; однако повреждение хряща происходит в меньшей степени, чем в аналогичной патологии у человека. Введение же талька в сустав способствует истиранию поверхностей.

На рисунке 4 представлены патологические изменения, которые наблюдались при моделировании патологии.

В зависимости от наносимого геля патологическая картина воспалительного процесса в группах отличалась.

Бальная оценка патологического процесса представлена в таблице 2. Большую противовоспалительную активность показал гель с 0,5 % содержанием мелоксикама.

Табл. 1. Сравнительная эффективность гелей по влиянию на размер скакательных суставов крыс-самцов в зависимости концентрации мелоксикама ($M \pm SD$)

Tab. 1. Comparative efficacy of gels for the effect on the size of the hock joints of male rats depending on the concentration of meloxicam ($M \pm SD$)

Гель/Показатель Gel/indicator	Толщина лапы, мм Paw thickness, mm							
	1*	2*	Δ^*	ИР*, % IR*, %	1**	2**	Δ^{**}	ИР**, % IR**, %
0,25 %	4,54 $\pm$ 0,11	5,60 $\pm$ 0,15	1,06 $\pm$ 0,22	23,33 $\pm$ 5,16	4,54 $\pm$ 0,11	7,50 $\pm$ 0,23	2,95 $\pm$ 0,29	65,17 $\pm$ 7,50
0,5 %	4,55 $\pm$ 0,17	5,61 $\pm$ 0,14	1,07 $\pm$ 0,20	23,64 $\pm$ 4,88	4,55 $\pm$ 0,17	7,31 $\pm$ 0,39	2,76 $\pm$ 0,43	59,98 $\pm$ 10,75
1 %	4,55 $\pm$ 0,14	5,59 $\pm$ 0,22	1,05 $\pm$ 0,29	23,17 $\pm$ 6,86	4,55 $\pm$ 0,14	7,18 $\pm$ 0,50	2,64 $\pm$ 0,50	55,84 $\pm$ 12,81
Амелотекс®, 1 % Amelotex®, 1 %	4,59 $\pm$ 0,14	5,57 $\pm$ 0,20	0,98 $\pm$ 0,27	21,43 $\pm$ 6,48	4,59 $\pm$ 0,14	7,44 $\pm$ 0,36	2,84 $\pm$ 0,38	62,01 $\pm$ 8,99
Основа Base	4,59 $\pm$ 0,12	5,57 $\pm$ 0,21	0,98 $\pm$ 0,20	21,44 $\pm$ 4,52	4,59 $\pm$ 0,12	7,52 $\pm$ 0,59	2,93 $\pm$ 0,64	63,93 $\pm$ 14,78

Примечания. 1 – правая лапа (контроль); 2 – левая лапа (опыт); * показатели через 1 день; ** показатели через 4 недели.

Notes. 1 – right paw (control); 2 – left paw (experience); * indicators after 1 day; ** indicators after 4 weeks.

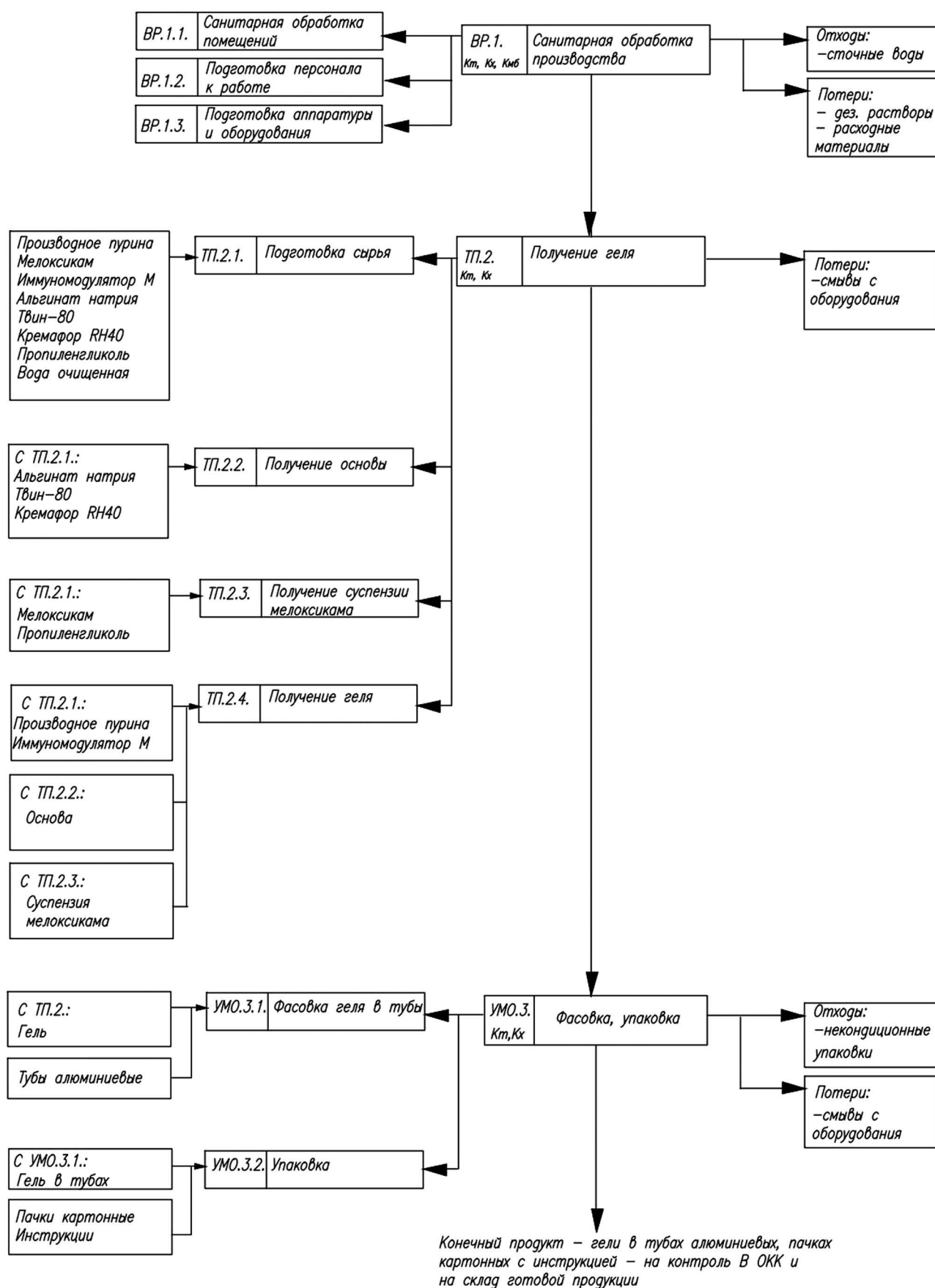


Рисунок 1. Технологическая схема получения противовоспалительного геля на основе альгината натрия

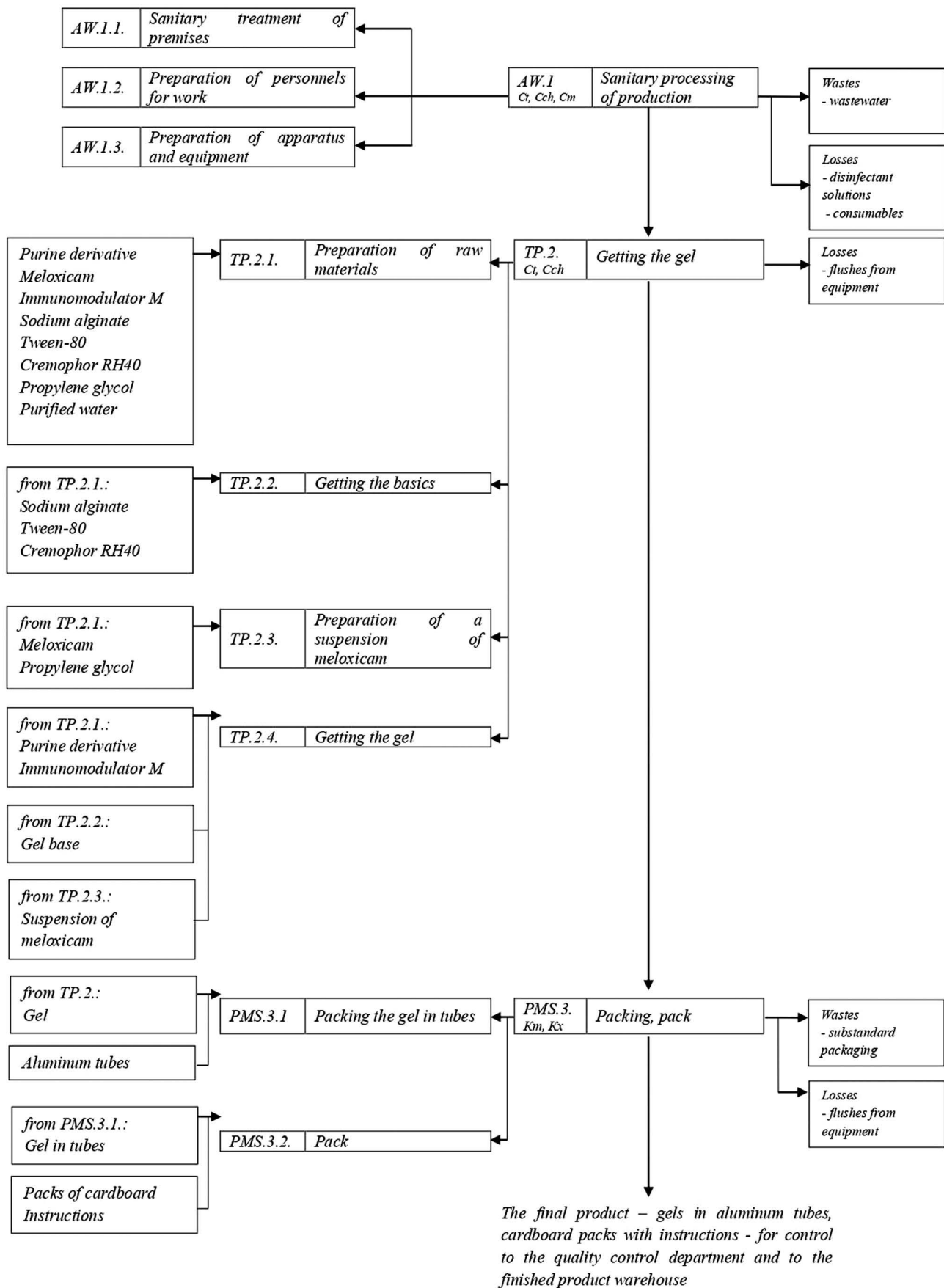


Figure 1. Technological scheme for obtaining an anti-inflammatory gel based on sodium alginate

*Фармакологическое обоснование содержания компонентов
(схема доклинических исследований)
Pharmacological substantiation of the content of components
(scheme of preclinical studies)*

1. Выбор % производного пурина
1. Selection of the purine derivative concentration

*при содержании иммуномодулятора М и мелоксикама 1%
* at a concentration of immunomodulator М and meloxicam 1%

3%

5%

7%

2. Выбор % иммуномодулятора М
2. Selection of immunomodulator М concentration

**при содержании мелоксикама 1%
** at a concentration of meloxicam 1%

3%

5%

3. Выбор % мелоксикама
3. Selection of meloxicam concentration

1%
данные со 2-го этапа
second stage data

0,5%

0,25%

референс-препарат
reference drug

Рисунок 2. Схема фармакологического обоснования содержания компонентов

Figure 2. Scheme of pharmacological substantiation of the content of components

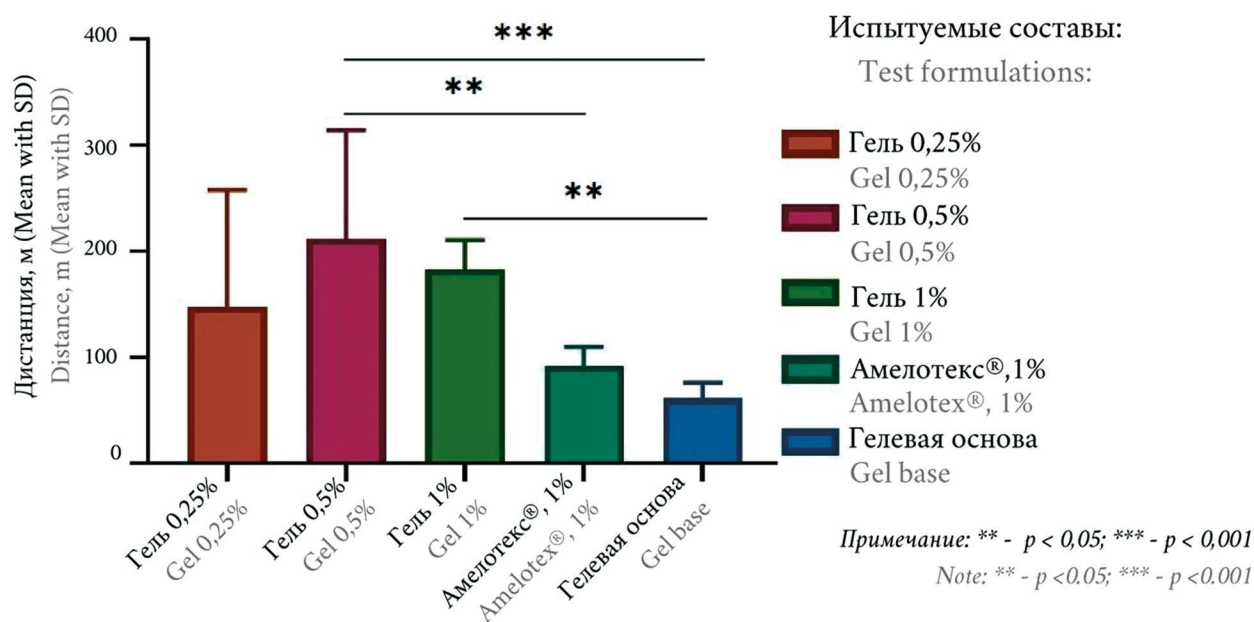


Рисунок 3. Сравнительная оценка двигательной активности животных, получавших гель с разной концентрацией мелоксикама, референтный препарат Амелотекс® и гелевую основу

Figure 3. Comparative assessment of the motor activity of animals receiving gel with different concentrations of meloxicam, the reference drug Amelotex® and the gel base

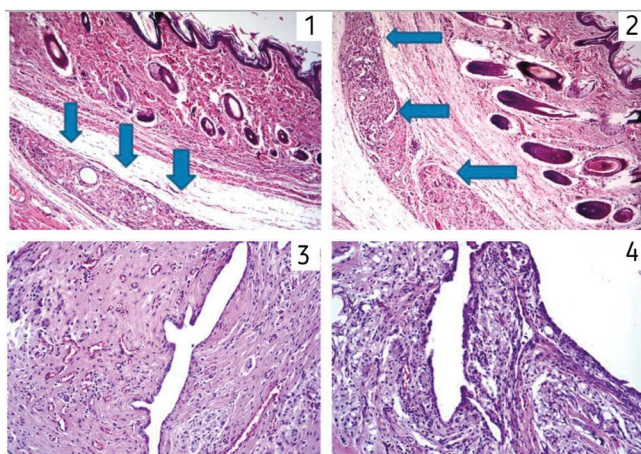


Рисунок 4. Выявленные патологические изменения гистологической картины:

1. Очаговое распространение воспалительной инфильтрации на окружающие мягкие ткани вплоть до подкожной жировой клетчатки (ув. x100); 2. Очаговое распространение воспалительной инфильтрации на окружающие мягкие ткани вплоть до дермы (ув. x100); 3. Очаговый умеренно выраженный фиброз в стенке суставной сумки (ув. x200); 4. Очаговые разрастания фиброзной и зрелой грануляционной ткани в суставной сумке с умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией с умеренно выраженной гигантоклеточной реакцией (ув. x200)

Figure 4. Revealed pathological changes in the histological picture:

1. Focal spread of inflammatory infiltration to the surrounding soft tissues up to the subcutaneous fatty tissue (magnification x100); 2. Focal spread of inflammatory infiltration to the surrounding soft tissues up to the dermis (magnification x100); 3. Focal moderately pronounced fibrosis in the wall of the articular bag (magnification x200); 4. Focal growths of fibrous and mature granulation tissue in the articular capsule with moderately pronounced lympho-histiocytic infiltration with moderately pronounced giant cell reaction (magnification x200)

По совокупности результатов проведенных исследований для дальнейшей разработки рекомендован гель, содержащий 3 % производного пурина, 5 % иммуномодулятора М и 0,5 % мелоксикама.

Уменьшение дозировки мелоксикама с 1,0 до 0,5 % при одновременном сохранении эффективности позволит минимизировать риск нежелательных лекарственных реакций при использовании разработанного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остеоартроз продолжает оставаться сложной медико-социальной проблемой. Проведённое исследование посвящено разработке состава комбинированного противовоспалительного средства. В результате был подобран тип гелеобразователя и его концентрация, определены вспомогательные вещества, изучены свойства действующих веществ, в том числе их растворимость в компонентах основы. Предложена технологическая схема получения топического средства на основе альгината натрия.

В ходе доклинических исследований по совокупности оцениваемых параметров определен наиболее эффективный количественный состав каждой АФС: 3 % аденозина, 5 % иммуномодулятора М и 0,5 % мелоксикама, превосходящий референтный препарат на основе 1 % мелоксикама.

Таблица 2. Балльная гистологическая оценка выраженности патологического процесса в суставе

Table 2. Scoring histological assessment of the severity of the pathological process in the joint

Группа Group	Выраженность альтеративной фазы воспаления (некроза) The severity of the alterative phase of inflammation (necrosis)	Выраженность экссудативной фазы воспаления (воспалительной инфильтрации) The severity of the exudative phase of inflammation (inflammatory infiltration)	Выраженность гигантоклеточной реакции The severity of the giant cell response	Выраженность продуктивной фазы воспаления (организации) The severity of the productive phase of inflammation (organization)	Сумма баллов Points total
Гель 0,25% Gel 0,25%	0	8	6	5	19
Гель 0,5% Gel 0,5%	0	4	3	6	13
Гель 1% Gel 1%	0	10	9	11	30
Амелотекс®, 1 % Amelotex®, 1 %	0	6	4	8	18
Гелевая основа Gel base	0	11	17	12	40

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Наумов А. В., Ховасова Н. О., Мороз В. И., Ткачева О. Н. Остеоартрит и гериатрические синдромы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(9–2):90–98. DOI: 10.17116/jnevro201911909290.
- Лисицына Е. М., Лисицын М. П., Заремук А. М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава. *Эндоскопическая хирургия*. 2016;22(6):57–67. DOI: 10.17116/endoskop201622657-67.
- Шавловская О. А. Эффективность локальной терапии НПВП при остеоартрозе различной локализации. *Медицинский совет*. 2017;11:18–22. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-22.
- Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):10–12. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-702.
- Вакуленко О. Ю., Жилев Е. В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. *РМЖ*. 2016;22:1494–1498.
- Ивкин Д. Ю., Ивкина А. С. Симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. *Лечащий врач*. 2012;7:100–104.

8. Беляцкая А. В., Краснюк (Мл.) И. И., Краснюк И. И., Мачикина Т. Е., Коростелева Ю. А., Степанова О. И., Кашликова И. М., Скопень Ю. В., Воробьев А. Н. Кетопрофен: применение и лекарственные формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):102–107.
9. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114–147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
10. Цветкова Е. С., Иониченко Н. Г., Денисов Л. Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):63–68. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-63-68.
11. Rodriguez-Merchan E. C. Topical therapies for knee osteoarthritis. *Postgraduate Medicine*. 2018;130(7):607–612. DOI: 10.1080/00325481.2018.1505182.
12. Яковлев Е. В., Леонтьев О. В., Живолупов С. А., Гневисhev Е. Н., Смирнов А. А., Живолупова Ю. А., Самарцев И. Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности оригинального препарата Мовалис и Амелотекса в лечении неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020;120(7):56–62. DOI: 10.17116/jnevro202012007156.
13. Khalil N. Y., Aldosari K. F. Meloxicam. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 2020;(45):159–197. DOI: 10.1016/bs.podrm.2019.10.006.
14. Zhang Z. J., Osmalek T., Michniak-Kohn B. Deformable Liposomal Hydrogel for Dermal and Transdermal Delivery of Meloxicam. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;24(15):9319–9335. DOI: 10.2147/IJN.S274954.
15. Li J.-Y., Wang S., Dong Y. The effect of topical application of meloxicam on inflamed dental pulp. *Journal of Dental Sciences*. 2021;16(3):915–921. DOI: 10.1016/j.jds.2020.11.010.
16. Rastogi P., Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication*. 2019;11(4):042001. DOI: 10.1088/1758-5090/ab331e.
17. Kothale D., Verma U., Dewangan N., Jana P., Jain A., Jain D. Alginate as promising natural polymer for pharmaceutical, food, and biomedical applications. *Current Drug Delivery*. 2020;17(9):755–775. DOI: 10.2174/1567201817666200810110226.
18. Голованенко А. Л., Рудакова И. П., Алексеева И. В., Березина Е. С., Новикова В. В. Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм для лечения кариеса дентина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(2):140–142.
19. Касич И. Н., Ермакова Л. А., Яшинский Л. Б. Экспериментальные модели аутоиммунных патологических процессов при использовании Адьюванта Фрейнда. *Молодой ученый*. 2016;29(2):18–22.
20. Balabanova R. M., Jerdes Sh. F. The dynamics of the prevalence of rheumatic diseases included in the XIII class of ICD-10 in the adult population of the Russian Federation in 2000–2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–12. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2012-702.
21. Vakulenko O. Yu., Zhilyaev E. V. Modern treatment approaches to osteoarthritis. *RMJ*. 2016;22:1494–1498. (In Russ.)
22. Ivkin D. Yu., Ivkina A. S. Symptoms of delayed action in the therapy of osteoarthritis. *Lechaschii vrach*. 2012;7:100–104. (In Russ.)
23. Belyatskaya A. V., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Machikina T. E., Korosteleva Yu. A., Stepanova O. I., Kashlikova I. M., Skovpen Yu. V., Vorob'yov A. N. Ketoprofen: application and dosage forms. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;(2):102–107. (In Russ.)
24. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114–147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
25. Cvetkova E. S., Ionichenok N. G., Denisov L. N. Modern pharmacotherapy of osteoarthritis of the knee joints: features of symptomatic and disease-modifying action. Message 1. Features of the symptomatic action of modern drugs in osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63–68. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2015-63-68.
26. Rodriguez-Merchan E. C. Topical therapies for knee osteoarthritis. *Postgraduate Medicine*. 2018;130(7):607–612. DOI: 10.1080/00325481.2018.1505182.
27. Yakovlev E. V., Leontiev O. V., Zhivolupov S. A., Gnevyshev E. N., Smirnov A. A., Zhivolupova Y. A., Samartcev I. N. Comparative characteristic of clinical efficacy of the original drug movalis and its generic amelotex in the treatment of non-specific lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):56–62. DOI: 10.17116/jnevro202012007156.
28. Khalil N. Y., Aldosari K. F. Meloxicam. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 2020;(45):159–197. DOI: 10.1016/bs.podrm.2019.10.006.
29. Zhang Z. J., Osmalek T., Michniak-Kohn B. Deformable Liposomal Hydrogel for Dermal and Transdermal Delivery of Meloxicam. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;24(15):9319–9335. DOI: 10.2147/IJN.S274954.
30. Li J.-Y., Wang S., Dong Y. The effect of topical application of meloxicam on inflamed dental pulp. *Journal of Dental Sciences*. 2021;16(3):915–921. DOI: 10.1016/j.jds.2020.11.010.
31. Rastogi P., Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication*. 2019;11(4):042001. DOI: 10.1088/1758-5090/ab331e.
32. Kothale D., Verma U., Dewangan N., Jana P., Jain A., Jain D. Alginate as promising natural polymer for pharmaceutical, food, and biomedical applications. *Current Drug Delivery*. 2020;17(9):755–775. DOI: 10.2174/1567201817666200810110226.
33. Golovanenko A. L., Rudakova I. P., Alekseeva I. V., Berezina E. S., Novikova V. V. The study of anti-inflammatory activity of new medicinal forms for the treatment of caries of the dentin. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2018;(2):140–142. (In Russ.)
34. Kasich I. N., Ermakova L. A., Jashhinskiy L. B. Experimental models of autoimmune pathological processes using Freund's Adjuvant. *Molodoy uchenyj*. 2016;29(2):18–22. (In Russ.)

REFERENCES

1. Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinical picture, diagnosis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
2. Naumov A. V., Khovasova N. O., Moroz V. I., Tkacheva O. N. Osteoarthritis and geriatric syndromes. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9–2):90–98. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201911909290.
3. Lisitsyna E. M., Lisitsyn M. P., Zaremkov A. M. A modern approach to the pathogenesis, diagnosis and treatment of knee osteoarthritis. *Endoskopicheskaya Khirurgiya = Endoscopic Surgery*. 2016;22(6):57–67. (In Russ.) DOI: 10.17116/endoskop201622657-67.
4. Shavlovskaya O. A. Efficacy of local insalids therapy WITH osteoarthritis different localization. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;11:18–22. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-22.