

Алмохамад Жумаа Абдуллах, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, Н. Н. Малецкий

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАЗАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ КАПТОПРИЛА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: каптоприл, тиксотропность, «механическая стабильность».

Проведены исследования консистентных свойств назального геля с каптоприлом 2,5% на основе проксанола, отобранного в результате физико-химических, биофармацевтических и микробиологических исследований, и его носителя. Реологические свойства разработанной назальной лекарственной формы с ингибитором АПФ характеризуют ее как тиксотропную систему, соответствующую требованиям, предъявляемым к высокоустойчивым мазевым композициям. Незначительные расхождения между реологическими показателями назального геля каптоприла и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

Вивчення реологічних властивостей назальної лікарської форми каптоприлу

Алмохамад Жумаа Абдуллах, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, М. М. Малецький

Виконали дослідження консистентних властивостей назального гелю з каптоприлом 2,5% на основі проксанолу, відібраного в результаті фізико-хімічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень, і його носія. Реологічні властивості розробленої назальної лікарської форми з інгібітором АПФ характеризують її як тиксотропну систему, що відповідає вимогам, які висувуються до високостійких мазевих композицій. Незначні розбіжності між реологічними показниками назального гелю каптоприлу і його основи вказують на відсутність взаємодії між діючою речовиною і носієм.

Ключові слова: каптоприл, тиксотропність, «механічна стабільність».

Study of reological properties of captopril nasal dosage form

Almochamad Guma Abdullax, V. V. Gladyshev, B. S. Burlaka, N. N. Maleckiy

The aim of this work was to study properties of ACE inhibitor captopril semisolid dosage form which was developed on the department of technology of medication in Zaporozhye State Medical University. The complex of physico-chemical, pharmacotechnological and microbiological methods was used. As an object of study 2,5% captopril nasal dosage form on the proxanol glycerogel and the base alone were used. Study of structural-mechanical characteristics of compositions was done with the rotary viscosimeter «Reotest-2» with cylindrical arrangement.

Key words: captopril, thixotropy, «mechanical stability».

Структурно-механические характеристики оказывают заметное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб [1–3].

Удобство и легкость нанесения мази на ткани или слизистую ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхности кожи определенного количества мази. Этот процесс аналогичен тому, который происходит во время сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, прилагаемое пациентом, – не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости и может быть измерено инструментально [4].

В связи с этим, оценка реологических характеристик – важный и неотъемлемый фрагмент исследований по созданию мягких лекарственных форм для дерматологической практики [5,6].

Сотрудники кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармакотехнологических и микробиологических исследований научно обоснован рациональный состав интраназальной мягкой лекарственной формы с ингибитором АПФ каптоприлом [7,8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение консистентных свойств разработанной мазевой композиции для терапии неосложненных гипертензивных кризов любого генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования использовали назальную лекарственную форму каптоприла 2,5% на основе проксанольного глицерогеля и его носитель.

Изучение структурно-механических характеристик композиций проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством. Для установления консистентных свойств системы навески гелевых композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при температуре 20°C. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при 12 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структур изучаемых систем проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем [9].

О степени разрешения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», которую вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [10].



Количественную оценку течения геля каптоприла 2,5% для назального применения проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством путем определения вязкости системы при скоростях сдвига 3,0 и 5,4 с⁻¹, соответствующих скорости движения ладони при распределении мягкой лекарственной формы по поверхности кожных покровов, и вязкости системы при скоростях сдвига 27,0 и 145,8 с⁻¹, воспроизводящих скорость технологической обработки в процессе ее изготовления, с дальнейшим расчетом коэффициентов динамического течения системы [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установление зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для назального геля с каптоприлом 2,5% и его основы показало, что касательное напряжение сдвига геля интраназального с каптоприлом и его носителя возрастает с увеличением скорости деформации, а вязкость композиций падает с возрастанием скорости сдвига. Такая зависимость свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. Результаты определений представлены в *таблицах 1 и 2*.

Реограммы течения назального геля с каптоприлом 2,5% и его носителя представлены на *рис. 1 и 2*.

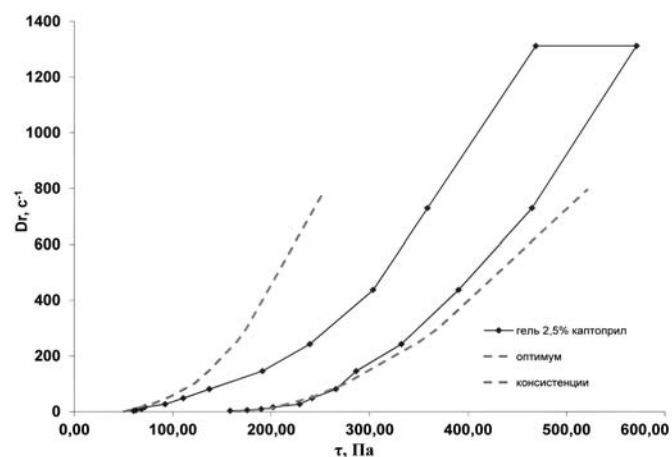


Рис. 1. Реограмма течения геля назального с каптоприлом 2,5% на основе проксанола.

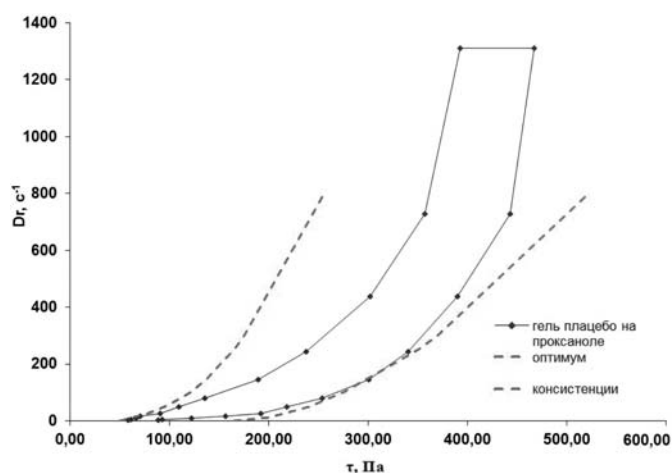


Рис. 2. Реограмма течения носителя геля назального с каптоприлом 2,5% на основе проксанола.

Построенные кривые свидетельствуют, что течение систем начинается не мгновенно, а после некоторого приложенного напряжения, необходимого для разрыва элементов структуры. Касательное напряжение плавно возрастает с увеличением скорости деформации до определенных величин. Участок прямой на реограммах соответствует разрушению структуры. В период вновь убывающего напряжения вязкость исследуемых систем постоянно восстанавливается. Это подтверждает пластично-вязкие и тиксотропные свойства геля назального с каптоприлом 2,5% и его носителя.

Характерно, что в период убывающего напряжения сдвига восстановление прежней структуры запаздывает. На графике нисходящая ветвь реограммы с восходящей ветвью образуют «петли гистерезиса», что свидетельствует о тиксотропности исследуемых систем [12].

Установили: значения «механической стабильности» геля назального с каптоприлом 2,5% составляет 1,39, а его основы – 1,43, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиций, позволяющие обеспечивать полное восстановление их структур после приложенных напряжений, часто возникающих в период технологического процесса изготовления мягких лекарственных форм [9]. Незначительное различие значений «механической стабильности» геля назального с каптоприлом 2,5% и его основы свидетельствует об отсутствии взаимодействия

Таблица 1

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости назальной лекарственной формы с каптоприлом 2,5% на основе проксанольного геля в области изменения напряжений

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	158,4	52,8	1312	469,0	0,4
5,4	175,6	32,5	729	358,8	0,5
9	190,0	21,1	437,4	303,7	0,7
16,2	202,1	12,5	243	239,4	1,0
27	229,0	8,5	145,8	191,1	1,3
48,6	241,7	5,0	81	137,2	1,7
81	265,8	3,3	48,6	110,8	2,3
145,8	286,4	2,0	27	92,4	3,4
243	332,4	1,4	16,2	71,8	4,4
437,4	390,3	0,9	9	68,3	7,6
729	464,9	0,64	5,4	62,6	11,6
1312	571,1	0,44	3	60,3	20,1

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости носителя назальной лекарственной формы с каптоприлом 2,5% на основе проксанольного геля в области изменения напряжений

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	88,4	29,5	1312	392,6	0,30
5,4	92,4	17,1	729	357,0	0,5
9	121,7	13,5	437,4	301,9	0,7
16,2	156,1	9,6	243	237,6	1,0
27	191,7	7,1	145,8	189,4	1,3
48,6	218,1	4,5	81	135,5	1,7
81	253,7	3,1	48,6	109,1	2,2
145,8	300,8	2,1	27	90,7	3,4
243	339,8	1,4	16,2	70,0	4,3
437,4	389,8	0,9	9	66,6	7,4
729	443,1	0,6	5,4	60,8	11,37
1312	466,7	0,4	3	58,6	19,5

между действующим веществом и носителем в исследуемой композиции.

Реограмма течения геля назального с каптоприлом 2,5% полностью находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, что свидетельствует о его высоких консистентных свойствах [13].

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения геля ($Kd_1=38,45\%$; $Kd_2=76,48\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистую оболочку полости носа или во время технологических операций изготовления.

ВЫВОДЫ

1. Консистентные свойства назального геля с каптоприлом 2,5% находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (1,39) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую ее восстанавливаемость после механических нагрузок, и позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств композиции при длительном хранении.

2. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения назальной лекарственной формы каптоприла на основе проксанольного геля ($Kd_1=38,45\%$; $Kd_2=76,48\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистые оболочки или во время технологических операций изготовления.

3. Незначительные расхождения между реологическими показателями назального геля каптоприла и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рибачук В.Д. Вивчення реологічних властивостей нової комбінованої мазі для лікування алергічних дерматитів / В.Д. Рибачук, І.В. Трутаєв, І.А. Єгоров // Вісник фармації. – 2005. – № 3 (43). – С. 32–34.
2. Гриценко В.І. Розробка математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи / В.І. Гриценко, В.І. Чуєшов, О.А. Рубан // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 5. – С. 81–84.

3. Криклива І.О. Вивчення структурно-механічних властивостей нової комбінованої мазі з ксероформом / І.О. Криклива, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Вісник фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 14–16.
4. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
5. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии парафармацевтических систем / В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, А.А. Бражко [и др.] // Вісник Запорізького державного університету. – 2002. – № 1. – С. 158–161.
6. Дюдюна А.Д. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии мягких лекарственных форм для терапии дерматомикозов / А.Д. Дюдюна, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2002. – № 1–2 (5). – С. 13–16.
7. Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм / В.В. Гладышев, Алмохамад Жумаа Абдуллах, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5. – С. 69–73.
8. Алмохамад Жумаа Абдуллах. Изучение микробиологической чистоты назального геля с каптоприлом / Алмохамад Жумаа Абдуллах, Н.Л. Кольчева, С.А. Гладышева // Сучасні аспекти медицини і фармації 2013: тези доп. 73 Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. з міжнарод. участ. «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики». – 2013. – №2 (12). Додаток. – С. 192.
9. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.01 / В.В. Гладышев. – Запорожье, 1997. – 363 с.
10. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.
11. Гриценко В.І. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з гепарином і метилурацилом: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / В.І. Гриценко. – Х., 2005. – 129 с.
12. Тліг Мабрук. Вплив виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми натрію гіпохлориту для зовнішнього застосування / Мабрук Тліг, В.В. Гладышев // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 1. – С. 32–34.
13. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.

Сведения об авторах:

Алмохамад Жумаа Абдуллах, аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.
 Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
 Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
 Малецкий Н.Н., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ

Поступила в редакцию 30.09.2013 г.