

Фади Ал Зедан, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк

ИЗУЧЕНИЕ КОНСИСТЕНТНЫХ СВОЙСТВ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АМЛОДИПИНА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: амлодипін, тиксотропність, «механічна стабільність».**Ключевые слова:** амлодипин, тиксотропность, «механическая стабильность».**Key words:** amlodipine, thixotropy, «mechanical stability».

Проведені дослідження консистентних властивостей інтраназального крему з амлодипіном 1% на емульсійній основі, відібраного в результаті біофармацевтичних досліджень і його носія. Реологічні властивості розробленої назальної лікарської форми з блокатором кальцевих каналів характеризують її як тиксотропну систему, відповідну до вимог, пропонувані до високостійких мазевих композицій. Незначні розбіжності між реологічними показниками інтраназального крему амлодипіну і його основи вказують на відсутність взаємодії між діючою речовиною й носієм.

Проведены исследования консистентных свойств интраназального крема с амлодипином 1% на эмульсионной основе, отобранного в результате биофармацевтических исследований и его носителя. Реологические свойства разработанной назальной лекарственной формы с блокатором кальциевых каналов характеризуют ее как тиксотропную систему, соответствующую требованиям, предъявляемым в высокоустойчивым мазевым композициям. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназального крема амлодипина и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

Researches of the consistent properties of intranasal cream with amlodipine 1% on emulsive base, chosen after biopharmaceutical researches are conducted. Rheological properties of developed nasal dosage form with calcium channels blockator characterize it as the thixotropic system corresponding to demands to highly resistant ointment compositions. Insignificant discrepancies between rheological rates of amlodipine intranasal cream and its base shows the lack of interaction between active substance and the carrier.

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, затрачиваемое пациентом, есть 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 является важным и неотъемлемым фрагментом 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 предложили состав интраназальной мягкой лекарственной формы с блокатором кальцевых каналов амлодипином – крем 1% на эмульсионной основе, обеспечивающей его оптимальное высвобождение из назальной лекарственной формы:

Амлодипин	1,0
Полиэтиленоксид 400	10,0
Твин 80	2,0
Масло подсолнечное	15,0
Моноглицериды дистиллированные	4,0
Эмульгатор №1	7,5
Вода очищенная	До 100,0.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение консистентных свойств разработанной интраназальной мазевой композиции амлодипина для терапии эссенциальной и хронической артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение структурно-механических характеристик интраназального крема амлодипина 1%-го на эмульсионной основе и его носителя проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством. Для установления консистентных свойств системы навеску мазевой композиции 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 структуры изучаемой системы 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 [7].

О степени разрешения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», который вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [8].

Определение количественной оценки течения крема амлодипина 1% для назального применения проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилин-

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости крема интраназального с амлодипином 1% на эмульсионной основе 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	56,25	18,75	1312	323,16	0,25
5,4	60,84	11,27	729	265,76	0,36
9	76,34	8,48	437,4	219,84	0,50
16,2	99,30	6,13	243	174,50	0,72
27	109,63	4,06	145,8	144,65	0,99
48,6	132,02	2,72	81	116,52	1,44
81	157,85	1,95	48,6	97,58	2,01
145,8	201,47	1,38	27	86,67	3,21
243	243,38	1,00	16,2	79,21	4,89
437,4	284,13	0,65	9	72,90	8,10
729	324,31	0,44	5,4	57,97	10,74
1312	397,21	0,30	3	53,96	17,99

Таблица 2

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости основы крема интраназального с амлодипином 1% на эмульсионной основе 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	57,97	19,32	1312	335,79	0,26
5,4	67,16	12,44	729	278,39	0,38
9	82,66	9,18	437,4	232,47	0,53
16,2	105,62	6,52	243	187,12	0,77
27	115,95	4,29	145,8	150,96	1,04
48,6	138,33	2,85	81	122,84	1,52
81	164,16	2,03	48,6	103,89	2,14
145,8	207,79	1,43	27	92,99	3,44
243	249,69	1,03	16,2	85,53	5,28
437,4	290,44	0,66	9	79,21	8,80
729	330,62	0,45	5,4	60,27	11,16
1312	403,52	0,31	3	57,40	19,13

дрическим 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 [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установление зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для назального крема с амлодипином 1% и его основы показало, что вязкость композиций падает с возрастанием скорости сдвига. Такая зависимость свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. Результаты определений представлены в *таблицах 1 и 2*.

На основании полученных данных установлено, что касательное напряжение сдвига крема интраназального и его носителя возрастает с увеличением скорости деформации.

Реограммы течения назального крема с амлодипином 1% и его носителя представлены на *рис. 1 и 2*.

Построенные кривые течения систем свидетельствуют, что их течение начинается не мгновенно, а лишь после некоторого приложенного напряжения, необходимого для разрыва элемен-

тов 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 крема назального с амлодипином 1% 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 [10].

Установлено, что значения «механической стабильности» крема назального с амлодипином 1% составляет 1,4, а его основы – 1,33, 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 [7]. Незначительное различие значений «механической стабильности» крема назального с амлодипином 1% и его основы свидетельствует об отсутствии взаимодействия между амлодипином и носителем в исследуемой назальной мазевой композиции.

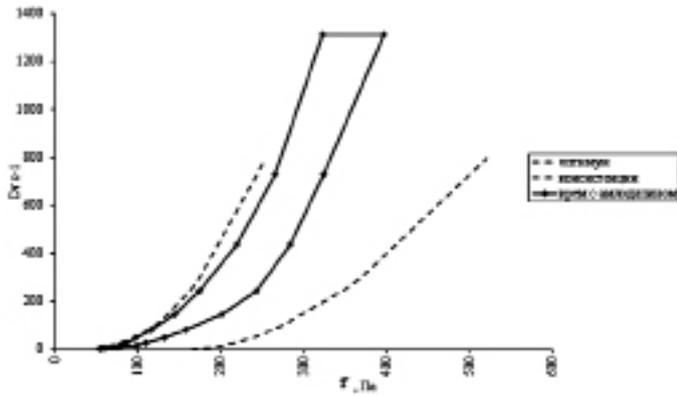


Рис. 1. Реограмма течения крема интраназального с амлодипином 1% на эмульсионной основе.

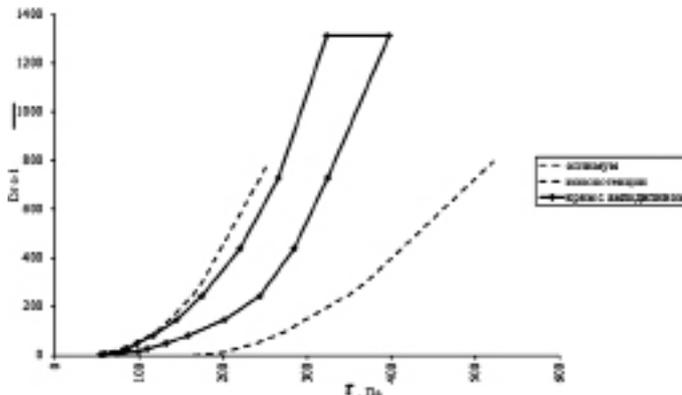


Рис. 2. Реограмма течения носителя крема интраназального с амлодипином 1% на эмульсионной основе.

Реограмма течения крема назального с амлодипином 1% полностью находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, что свидетельствует о его высоких консистентных свойствах [11].

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения назальной лекарственной формы амлодипина ($Kd_1 = 39,89\%$; $Kd_2 = 66,01\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистую оболочку полости носа или во время технологических операций изготовления.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что консистентные свойства интраназального крема с амлодипином 1% находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (1,4) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую ее восстанавливаемость после механических нагрузок, и позволяет прогнозировать стабильность кон-

систентных свойств крема при длительном хранении.

2. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения интраназальной лекарственной формы амлодипина на эмульсионной основе ($Kd_1 = 39,89\%$; $Kd_2 = 66,01\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистые оболочки или во время технологических операций изготовления.

3. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназального крема амлодипина 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. Грутаєв, І.А. Єгоров // Вісник фарматії. – 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 // Фармац. Журн. – 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 фарматії. – 2002. – №2 (30). – С. 14–16.
4. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуєшов, Е.Л. Халеєва. – 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. Дюдюн А.Д. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии мягких лекарственных форм для терапии дерматомикозов / А.Д. Дюдюн, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2002. – №1–2 (5). – С. 13–16.
7. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович. – Запорожье, 1997. – 363 с.
8. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.
9. 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. – Харків, 2005. – 129 с.
10. 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.
11. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.

Сведения об авторах:

Фади Ал Зедан, 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.

Бирюк И.А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26. Тел.: (097) 353 91 31. E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Поступила в редакцию 12.12.2011 г.