

В.В. Гладышев<sup>1</sup>, Г.К. Кучина<sup>2</sup>, Б.С. Бурлака<sup>1</sup>, И.А. Бирюк<sup>1</sup>

## Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств в Днепропетровской области

**Ключевые слова:** дилтиазем, тиксотропность, «механическая стабильность».

Проведены исследования консистентных свойств интраназальной лекарственной формы с дилтиаземом 5% на основе метилцеллюлозного глицерогеля, отобранного в результате биофармацевтических исследований, и его носителя. Реологические свойства характеризуют ее как тиксотропную систему, соответствующую требованиям, предъявляемым к высокоустойчивым мазевым композициям. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназального геля дилтиазема и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

### Дослідження реологічних властивостей м'якої назальної лікарської форми ділтіазема

В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк

Здійснено дослідження консистентних властивостей інтраназальної лікарської форми з ділтіаземом 5% на основі метилцеллюлозного гліцерогелю, обраного в результаті біофармацевтичних досліджень, і його носія. Реологічні властивості характеризують її як тиксотропну систему, відповідну до вимог, пропонувані до високостійких мазевих композицій. Незначні розбіжності між реологічними показниками інтраназального гелю ділтіазему і його основи вказують на відсутність взаємодії між діючою речовиною й носієм.

**Ключові слова:** ділтіазем, тиксотропність, «механічна стабільність».

### Research of rheological properties softnasal medicinal form of diltiazem

V.V. Gladyshev, G.K. Kuchina, B.S. Burlaka, I.A. Biruk

Researches of consistency properties of intranasal of medicinal form are conducted with diltiazem 5% on the basis of methylcellulose glycerogel, selected as a result of biopharmaceutical researches and his transmitter. Rheological properties characterize her as a thixotropic system, conforming to the requirements, produced in to high-steady ointments compositions. Insignificant divergences between the reological indexes of intranasal gel of diltiazem and his bases specify on absence of co-operation between an operating matter and transmitter.

**Key words:** diltiazem, 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 является аналогичным 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, фармако-

технологических и микробиологических исследований предложили состав назальной мягкой лекарственной формы с кардиоселективным блокатором кальциевых каналов дилтиаземом – гель 5% на гидрофильной основе, обеспечивающей его оптимальное высвобождение из назальной лекарственной формы:

Дилтиазем	5,0
Метилцеллюлоза	5,0
Пропиленгликоль	7,5
Глицерин	7,5
Вода очищенная	До 100,0

### Цель работы

Изучение консистентных свойств разработанной интраназальной гелевой композиции дилтиазема для купирования неосложненных гипертензивных кризов, приступов стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии Принцметала, обострения легочной артериальной гипертензии на фоне тахисистолии.

### Материалы и методы исследования

Сравнительное изучение структурно-механических характеристик интраназальной аппликационной лекарственной формы дилтиазема 5% на основе метил-

целлюлозного глицерогеля и его носителя проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством. Для установления консистентных свойств системы навеску мазовой 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», которую вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [8].

Определение количественной оценки течения геля дилтиазема 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<sup>-1</sup>, 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<sup>-1</sup>, 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 геля с дилтиаземом 5% 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 *таблице 1* и *2*.

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

Таблица 1

**Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе в области изменения напряжений**

Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	63,7	21,2	1312	549,3	0,4
5,4	71,8	13,3	729	387,5	0,5
9	83,2	9,3	437,4	276,1	0,6
16,2	96,4	6,0	243	192,3	0,8
27	102,2	3,8	145,8	149,2	1,0
48,6	115,9	2,4	81	116,0	1,4
81	133,2	1,6	48,6	107,3	2,2
145,8	165,3	1,1	27	97,6	3,6
243	215,8	0,9	16,2	90,1	5,6
437,4	311,7	0,7	9	75,8	8,4
729	428,2	0,6	5,4	63,7	11,8
1312	568,8	0,4	3	57,4	19,1

Таблица 2

**Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости основы геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе в области изменения напряжений**

Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	71,8	23,9	1312	549,3	0,4
5,4	84,4	15,6	729	409,3	0,6
9	108,5	12,1	437,4	308,2	0,7
16,2	116,5	7,2	243	233,6	1,0
27	141,2	5,2	145,8	172,8	1,2
48,6	159,6	3,3	81	136,6	1,7
81	184,3	2,3	48,6	113,7	2,3
145,8	228,5	1,6	27	93,6	3,5
243	273,2	1,1	16,2	102,2	6,3
437,4	345,6	0,8	9	94,7	10,6
729	438,5	0,6	5,4	75,8	14,0
1312	568,8	0,4	3	57,4	19,1

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

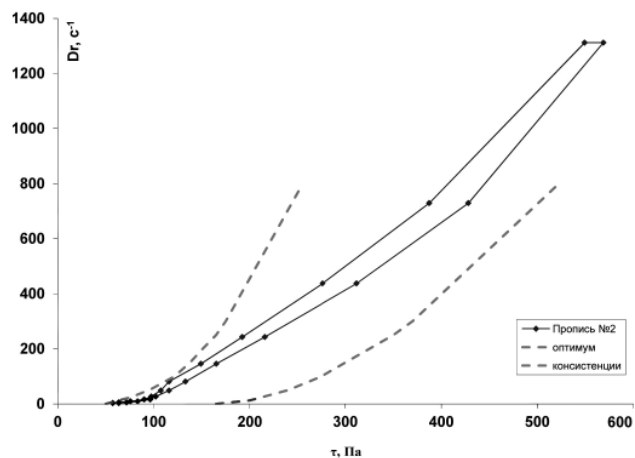


Рис. 1. Реограмма течения геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе.

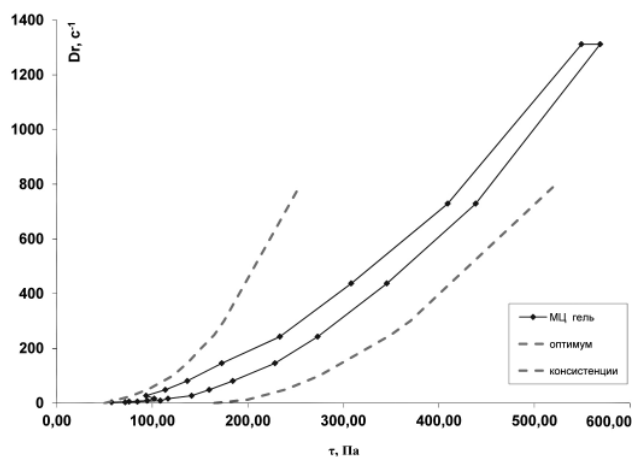


Рис. 2. Реограмма течения носителя геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе.

Построенные кривые течения систем свидетельствуют, что оно начинается не мгновенно, а лишь 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 дилтиаземом 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 [10].

Установлено, что значения «механической стабильности» геля назального с дилтиаземом 5% составляет 1,08, а его основы – 1,4 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» геля назального с дилтиаземом 5% и его основы свидетельствует об отсутствии взаимодействия между лекарственным веществом и носителем в исследуемой назальной мазевой композиции.

Реограмма течения геля назального с дилтиаземом 5% полностью находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, что свидетельствует о его высоких консистентных свойствах [11].

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения назальной лекарственной формы дилтиазема ( $Kd_1 = 37,43\%$ ;  $Kd_2 = 70,11\%$ ) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистую оболочку полости носа или во время технологических операций изготовления.

### Выводы

1. Определено, что консистентные свойства назального геля на гидрофильной основе с дилтиаземом 5% находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (1,1) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую ее восстанавливаемость после механических нагрузок, и позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств крема при длительном хранении.

2. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения интраназальной лекарственной формы дилтиазема на основе метилцеллюлозного глицерогеля ( $Kd_1 = 37,43\%$ ;  $Kd_2 = 70,11\%$ ) 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 геля дилтиазема 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 // 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 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. 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 фармац. 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. дисс. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.

**Сведения об авторах:**

Гладышев В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Кучина Л.К., зам. начальника Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств в Днепропетровской области.

Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

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

Надійшла в редакцію 25.12.2012 р.