

И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НИМОДИПИНА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, основа-носії, консистентність, «механічна стабільність».

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, основа-носитель, консистентность, «механическая стабильность».

Key words: cerebrovascular pathology, base-carrier, consistence, «mechanical stability».

Проведено дослідження структурно-механічних інтраназальних м'яких лікарських форм німодипіну на гідрофільних носіях, що забезпечують оптимальне вивільнення діючої речовини. Встановлено, що реологічні властивості досліджених інтраназальних гелів німодипіну характеризують їх як тиксотропні системи, у структурі яких домінують коагуляційні зв'язки, що забезпечують повне відновлення після зняття напруження. Виявлено, що в межах реологічного оптимуму мазей повністю перебувають консистентні властивості тільки композиції на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю, що й обрані для подальших досліджень.

Проведены исследования структурно-механических интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина на гидрофильных носителях, обеспечивающих оптимальную высвобождаемость действующего вещества. Установлено, что реологические свойства изученных интраназальных гелей нимодипина характеризуют их как тиксотропные системы, в структуре которых доминируют коагуляционные связи, обеспечивающие полное восстановление после снятия напряжений. Выявлено, что в пределах реологического оптимума мазей полностью находятся консистентные свойства только композиции на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля, который и отобран для дальнейших исследований.

Researches of structural-mechanical properties of intranasal soft dosage forms of nimodipin on the hydrophilic carriers which provide optimum release of active substance are conducted. It is defined that rheological behaviour of studied intranasal gels with nimodipin characterise them as thixotropic systems in the structure of which coagulation ties dominate providing their complete recovery after stress relief. It is revealed that within a rheological optimum of ointments completely there are the consistent properties only of compositions on a basis of sodium-carboxymethylcellulose glicerogel which is chosen for the further researches.

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 [5,6].

На кафедре технологии лекарств проводятся работы по созданию мягкой интраназальной лекарственной формы с нимодипином для терапии цереброваскулярной патологии. Биофармацевтические исследования позволили выявить основы-носители, обеспечивающие оптимальное высвобождение нимодипина из мазевых композиций.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная оценка структурно-механических характеристик мягких интраназальных лекарственных форм нимодипина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследований выбраны 5% интраназальные гели нимодипина на полиэтиленоксидной основе, основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля и основе проксанола.

Изучение структурно-механических характеристик интраназальных мазевых композиций проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством. Для установления консистентных свойств системы навески мазевых 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 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем, представленные на рис. 1–3.

Построенные реограммы систем свидетельствуют о том, что их течение начинается не мгновенно, а лишь после некоторого приложенного напряжения, необходимого для

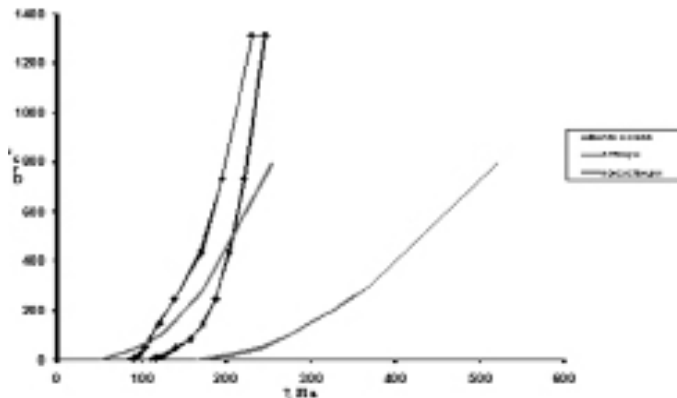


Рис. 1. Реограмма течения интраназального геля с нимодипином на полиэтиленоксидной основе.

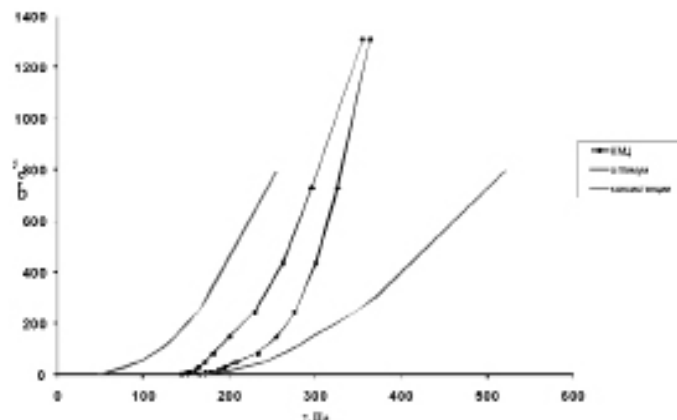


Рис. 2. Реограмма течения интраназального геля с нимодипином на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля.

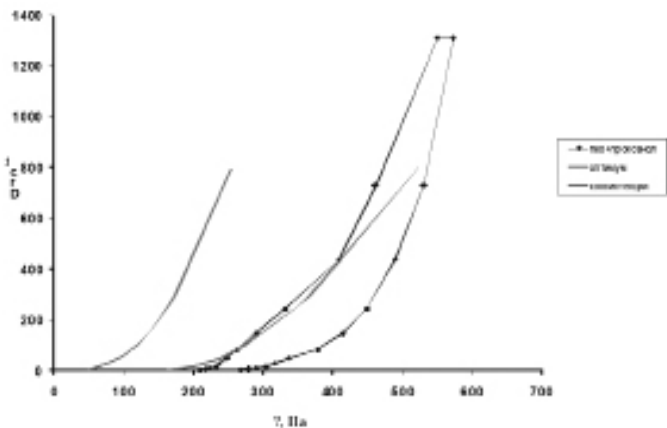


Рис. 3. Реограмма течения интраназального геля с нимодипином на основе проксанола.

разрыва элементов структуры. Касательное напряжение плавно возрастает с увеличением скорости деформации до определенных величин. В период вновь убывающего напряжения вязкость исследуемых систем постоянно восстанавливается. Это подтверждает наличие пластично-вязких и тиксотропных свойств у интраназальных гелей с нимодипином на гидрофильных основах.

Характерно, что в период вновь убывающего напряжения восстановление прежней структуры постоянно запаздывает. На графиках нисходящие вместе с восходящими кривыми

всех исследуемых композиций образуют «петли гистерезиса» значительной площади, что также подтверждает наличие в структурах систем тиксотропных свойств. Реограмма течения интраназальной лекарственной формы нимодипина на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля полностью находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей [7]. Реограммы геля нимодипина на полиэтиленоксидной основе и основе проксанола лишь частично находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей.

О степени разрешения структуры исследуемой системы 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 него [8]. Рассчитанные значение «механической стабильности» интраназального геля на полиэтиленоксидной основе составляет 1,01, на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля – 1,11, на основе проксанола – 1,1. Это указывает на то, что в структуре гелей представлены только коагуляционные связи, которые обеспечивают полную обратимость деформаций после снятия напряжений и сохраняемость их реологических свойств в процессе длительного хранения [9].

ВЫВОДЫ

1. Реологические свойства изученных интраназальных гелей нимодипина характеризуют их как тиксотропные системы, в структуре которых доминируют коагуляционные связи, обеспечивающие полное восстановление после снятия напряжений.

2. Выявлено, что в пределах реологического оптимума мазей полностью находятся консистенционные свойства композиции на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля. Консистенционные свойства гелей нимодипина на полиэтиленоксидной основе и основе проксанола находятся в области реологического оптимума лишь частично.

3. На основании сравнительной оценки реологических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина и с учетом их биофармацевтических характеристик для дальнейших исследований предложена мазевая композиция на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля.

ЛИТЕРАТУРА

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 / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуєшов О.В., Халеєва Е.Л.] – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
5. 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.
6. *Гладышев В.В.* 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.
7. *Аркуша А.А.* Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарственных и организация фармацевтического дела» / *А.А. Аркуша*. – Харьков, 1982. – 23 с.
8. *Гладышев В.В.* Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / *Гладышев Виталий Валентинович*. – Запорожье, 1997. – 363 с.
9. *Головкин В.В.* Структурно-механические свойства основ-носителей, их регулирование и значение для вагинальных препаратов / *В.В. Головкин, В.А. Головкин, В.В. Гладышев* // Запорожский медицинский журнал. – 2001. – №1–2. – С. 64–67.

Сведения об авторах:

Рогачев И.О., ст. преподаватель каф. медицины катастроф и военной медицины ЗГМУ.

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

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

Кечин И.Л., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г.Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств.

Тел.: (097) 353 91 31.

E-mail: gladishevvv@gmail.com