

Алмохамад Жумаа Абдуллах, Б.С. Бурлака, С.А. Гладышева, Д.М. Романина

## Изучение влияния температурного фактора на структурно-механические свойства суппозиториев с каптоприлом

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** каптоприл, температура процесу, тиксотропність, «механічна стабільність».

**Ключевые слова:** каптоприл, температура процесса, тиксотропность, «механическая стабильность».

**Key words:** captopril, process temperature, thixotropy, «mechanical stability»

Визначено, що процес виготовлення супозиторіїв з каптоприлом (приготування супозиторної основи, гомогенізації й розливу супозиторіїв у форми) доцільно проводити при температурі 40–45°C, що забезпечує рівномірний розподіл діючих і допоміжних речовин у даній лікарській формі при збереженні високого ступеня тиксотропності системи.

Установлено, що процес виготовлення супозиториев с каптоприлом (приготування супозиторної основи, гомогенізації и разлива супозиториев в форми) цілесообразно проводити при температурі 40–45°C, забезпечуючої рівномірне розподілення діючих и допоміжних речовин в даній лікарській формі при збереженні високої ступеня тиксотропності системи.

It was found that the appropriate conditions for preparation of suppositories with captopril (preparing suppository base, homogenizing and bottling in suppository form) were the temperature of 40–45°C. Above mentioned condition allow to achieve the even distribution of active substances and excipients in the medication, while maintaining a high degree of thixotropy.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, являющееся причиной риска возникновения сердечных, мозговых и почечных осложнений, а также преждевременной смерти. Коррекция АГ – сложный процесс, предусматривающий раннее выявление патологии, ее адекватное лечение, проведение первичной и вторичной профилактики [1–3]. Для терапии эссенциальной и хронической гипертензии на протяжении продолжительного времени используют препараты-ингибиторы АПФ. Одним из наиболее известных лекарственных веществ этой фармакологической группы, рекомендованных Украинской ассоциацией кардиологов как средство лечения АГ и купирования гипертонических кризов, является каптоприл. Он также относится к одному из пяти ингибиторов АПФ, рекомендованных для продолжительного лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая является наиболее распространенным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний.

Наличие в химической структуре каптоприла сульфгидрильных групп дает возможность связывать свободные радикалы, увеличивать коронарное кровообращение, усиливать ренопротективный эффект и повышать чувствительность тканей к действию инсулина, а также предотвращать развитие толерантности к нитратам [4,5].

Традиционная пероральная таблетированная лекарственная форма, в которой каптоприл зарегистрирован в Украине, обладает рядом недостатков. Имеются клинические данные, что в этой лекарственной форме каптоприл может вызывать анорексию, диспепсию, стоматит, глоссит, язвенные поражения слизистой оболочки рта и желудка, ксеростомию, панкреатит. Кроме того, в связи с нарушением процесса всасывания вследствие застойных

явлений в кишечнике и печени, часто встречающегося у больных ХСН, при продолжительном приеме каптоприла могут иметь место нарушения его фармакодинамики и фармакокинетики. Они могут приводить к снижению эффективности препарата и вынуждать к повышению дозы, что повышает риски потенцирования уровня побочных реакций. Также известно, что пища уменьшает всасывание каптоприла на 35% [6–8].

Использование альтернативных путей всасывания каптоприла, в частности, ректального, позволит повысить его биодоступность и эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами, а также обеспечит практическую кардиологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством [9]. На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании физико-химических, биофармацевтических и микробиологических исследований предложена ректальная лекарственная форма каптоприла – суппозитории, содержащие 0,05 г лекарственного вещества на липофильной основе (масло какао) с добавлением 2% моноглицеридов дистиллированных [10–12].

Консистентные свойства суппозиторных масс оказывают непосредственное влияние на технологические параметры процесса изготовления ректальных лекарственных форм. При этом температурный фактор для суппозиториев на липофильных основах является определяющим для начала высвобождения, всасывания лекарственных веществ и степени их биологической доступности [13].

### Цель работы

Изучение влияния температурного фактора на структурно-механические свойства ректальной лекарственной формы с каптоприлом.

### Материалы и методы исследования

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с каптоприлом на основе масла какао и 2% моноглицеридов дистиллированных проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37°C и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы [13].

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение 30 минут при соответствующих температурах. 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 [14].

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 него [15].

### Результаты и их обсуждение

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с каптоприлом, содержащей 98% масла какао и 2% моноглицеридов дистиллированных, при температуре 37°C представлены в таблице 1.

Приведенные данные свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Реограмма течения суппозиторной массы с каптоприлом при температуре 37°C представлена на рис. 1.

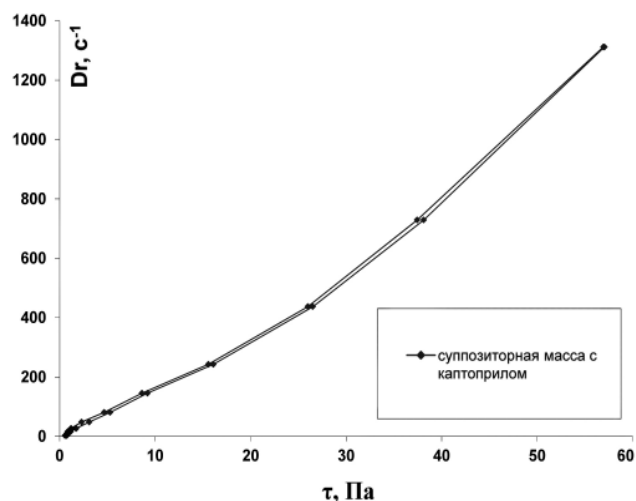


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы с каптоприлом на липофильной основе при температуре 37°C.

Анализ реограммы показывает, что имеет место образование восходящей и нисходящей ее ветвями так называемой «петли гистерезиса», что убедительно доказывает наличие в структуре суппозиторной массы восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей. Значение «механической стабильности» суппозиториев составляет 1,02, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиции, которые обеспечили восстановление ее структуры после механических воздействий во время технологического процесса и равномерное распределения биологически активного вещества в лекарственной форме.

Таблица 1

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с каптоприлом на липофильной основе при температуре 37°C

Градиент сдвига, $Dc^{-1}$	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, $Dc^{-1}$	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	0,75	0,249	1312	56,93	0,043
5,4	0,81	0,149	729	37,43	0,051
9	0,86	0,096	437,4	25,99	0,059
16,2	1,15	0,071	243	15,58	0,064
27	1,73	0,064	145,8	8,63	0,059
48,6	3,11	0,064	81	4,66	0,058
81	5,29	0,065	48,6	2,30	0,047
145,8	9,20	0,063	27	1,21	0,045
243	16,10	0,066	16,2	0,86	0,053
437,4	26,51	0,061	9	0,75	0,083
729	38,12	0,052	5,4	0,69	0,128
1312	57,04	0,043	3	0,58	0,192

Таблица 2

**Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с каптоприлом на липофильной основе при температуре 45°C**

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	0,81	0,268	1312	56,98	0,043
5,4	0,86	0,160	729	37,49	0,051
9	0,92	0,102	437,4	26,05	0,060
16,2	1,21	0,075	243	15,64	0,064
27	1,78	0,066	145,8	8,68	0,060
48,6	3,16	0,065	81	4,72	0,058
81	5,35	0,066	48,6	2,36	0,049
145,8	9,26	0,063	27	1,27	0,047
243	16,16	0,066	16,2	0,92	0,057
437,4	26,57	0,061	9	0,81	0,089
729	38,18	0,052	5,4	0,75	0,138
1312	57,10	0,044	3	0,63	0,211

При этом незначительная площадь «петли гистерезиса» и малое значение предельного напряжения сдвига, при котором начинается течение системы указывает на то, что текучесть суппозиторной массы после плавления при температуре 37°C уже достаточна для проведения технологических операций по изготовлению суппозитория. Это указывает на возможность мягкой термообработки суппозиторной массы во время проведения технологического процесса, что положительно влияет на сохранность суппозитория на липофильной основе во время хранения. При изготовлении липофильных суппозитория массу обычно подвергают нагреву в пределах 50–65°C [13,17,18,19], но в данном случае результаты консистентной оценки суппозитория с каптоприлом при температуре человеческого организма позволяют прогнозировать успешное проведение технологического процесса изготовления ректальной лекарственной формы при температуре 40–45°C.

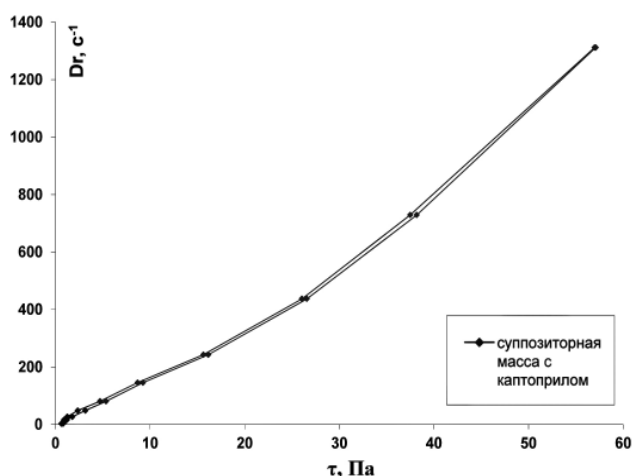


Рис. 2. Реограмма течения суппозиторной массы с каптоприлом на липофильной основе при температуре 45°C.

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с каптоприлом на липофильной основе при температуре 45°C представлены в таблице 2. Реограмма течения суппозиторной массы с каптоприлом при температуре 45°C представлена на рис. 2.

Представленные результаты показывают, что структурно-механические свойства суппозиторной массы с каптоприлом при температуре 45°C практически не отличаются от таковых при температуре 37°C. Неизменным остается и показатель «механической стабильности». Это свидетельствует, что температурная обработка суппозиторной массы в пределах 40–45°C обеспечивает степень текучести, позволяющую проводить технологические операции по изготовлению лекарственной формы, а значит ее повышение нецелесообразно.

**Выводы**

1. Проведено изучение консистентных свойств суппозитория с каптоприлом на липофильной основе при температуре человеческого тела. Установлено, что лекарственная форма является структурированной системой с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так при применении и длительном хранении.

2. Выявлено, что повышение температуры суппозиторной массы до 45°C не приводит к изменению ее структурно-механических свойств.

3. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления суппозитория с каптоприлом (процессы смешивания, гомогенизации, розлива в формы) в пределах 40–45°C обеспечивает достаточную текучесть суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

### Список литературы

1. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – №6. – С. 30–31.
2. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецьк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
3. Ленфант К. Гипертензия и ее последствия: Состояние проблемы в мире / К. Ленфант // Здоров'я України. – 2006. – №5. – С. 32.
4. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М.: ЗАО «Информатик», 1999. – 253 с.
5. Шишлова М.В. Вплив інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту каптоприлу на центральну та церебральну гемодинаміку у хворих з цереброваскулярною недостатністю: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / М.В. Шишлова. – К., 2001. – 23 с.
6. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е.Е. Гогин // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, №5. – С. 31–40.
7. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus / J.H. Warram, Z.M.B. Zaffel, P. Valsania [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1991. – Vol. 151 (7). – P. 1350–1356.
8. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1) // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 686–687.
9. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2003. – 41 с.
10. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозиториев с каптоприлом / Абдуллах Жумаа Алмохамад, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. ХХІУ, №2. – С. 102–104.
11. Алмохамад Жумаа Абдуллах Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення каптоприлу з ректальних супозиторіїв / Абдуллах Жумаа Алмохамад, Гладышев В.В., Лисяньська Г.П., Кечин І.Л. // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, №3 (48). – С. 41–43.
12. Алмохамад Жумаа Абдуллах Изучение микробиологической чистоты ректальных суппозиториев с каптоприлом / Абдуллах Жумаа Алмохамад, Н.Л. Колычева, С.А. Гладышева // Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє: Тези доп. 72 Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. – Запоріжжя, 2012. – С. 173–174.
13. Тихонов О.І. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту пилку квіткового / О.І. Тихонов, О.В. Кривов'яз, Т.М. Зубченко. // Вісник фармації. – 2010. – №4 (64). – С. 3–6.
14. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович. – Запорожье, 1997. – 363 с.
15. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.
16. Цагареишвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Г.В. Цагареишвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.
17. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье: «Просвіта», 2006. – 140 с.
18. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье: РИП «Видавець», 2000. – 271 с.

### Сведения об авторах:

Алмохамад Жумаа Абдуллах, аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.  
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.  
Гладышева С.А., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.  
Романина Д.М., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 23.07.2012 р.