



А.П. Лисянская, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака

Изучение консистентных свойств интраназальной лекарственной формы эналаприла малеата

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: *еналаприлу малеат, тиксотропність, «механічна стабільність».*

Ключевые слова: *эналаприла малеат, тиксотропность, «механическая стабильность».*

Key words: *enalapril maleate, thixotropy, «mechanical stability».*

Проведені дослідження консистентних властивостей інтраназальних мазевих композицій з еналаприлу малеатом на гідрофільних основах (проксанолу й натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю), відібраних у результаті біофармацевтичних досліджень. Реологічні властивості розробленої композиції на основі проксанолу характеризують її як тиксотропну систему, що відповідає вимогам, висунутим до високостійких мазевих композицій. Незначні розбіжності між реологічними показниками інтраназальної мазі еналаприлу малеату і її основи вказують на відсутність взаємодії між діючою речовиною й носієм.

Проведены исследования консистентных свойств интраназальных мазевых композиций с эналаприла малеатом на гидрофильных основах (проксанола и натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля), отобранных в результате биофармацевтических исследований. Реологические свойства разработанной композиции на основе проксанола характеризуют ее как тиксотропную систему, соответствующую требованиям, предъявляемым к высокоустойчивым мазевым композициям. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназальной мази эналаприла малеата и ее основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

Examinations of the consistent properties intranasal ointment compositions from enalapril maleate on hydrophilic base (proxanol and sodium-carboxymethyl cellulose gel with glycerin), selected as a result of biopharmaceutical examinations are conducted. Rheological behavior of the developed composition on a base proxanol characterize it as the thixotropic system corresponding to demands, shown in highly resistant ointment to compositions. Insignificant discrepancies between rheological rates of an intranasal ointment of enalapril of maleate and its base specify in lack of interaction between operating 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 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].

Кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармакотехнологических и микробиологических исследований предложен состав состав интраназальной мягкой лекарственной формы с ингибитором АПФ эналаприла малеатом [7,8].

Цель работы

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

Материалы и методы исследования

Для реологических исследований использовали мази эналаприла малеата на гидрофильных основах (проксанолной и натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля), обеспечивающих его оптимальное высвобождение из назальной лекарственной формы [7]:

Изучение структурно-механических характеристик интраназальных мазей с эналаприла малеатом проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством. Для установления консистентных свойств системы навеску гелевой 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 [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 него [10].

Определение количественной оценки течения мягких лекарственных форм эналаприла малеата 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

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для мазей

интраназальных с эналаприла малеатом, представленные в *таблицах 1 и 2*, свидетельствуют о наличии структуры в системе гелей, поскольку их предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Реограммы течения мазей с эналаприла малеатом на гидрофильных основах представлены на *рис. 1 и рис. 2*.

Анализ реограмм показывает, что имеет место образование восходящей и нисходящей ее ветвями так называемой «петли гистерезиса», что убедительно доказывает наличие в структуре геля на обоих изучаемых основах восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей.

Значение «механической стабильности» геля на проксанольной основе составляет 1,28, а на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля – 1,38, 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].

Таблица 1

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости мази интраназальной с эналаприла малеатом 2% на основе проксанола

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	87,82	29,27	1312	392,62	0,30
5,4	90,12	16,69	729	359,32	0,49
9	120,54	13,39	437,4	302,50	0,69
16,2	156,70	9,67	243	234,19	0,96
27	193,44	7,16	145,8	188,27	1,29
48,6	207,79	4,28	81	121,69	1,50
81	254,28	3,14	48,6	103,32	2,13
145,8	299,05	2,05	27	82,082	3,04
243	342,68	1,41	16,2	68,88	4,25
437,4	389,75	0,89	9	63,14	7,02
729	443,70	0,61	5,4	57,4	10,63
1312	466,088	0,36	3	57,4	19,13

Таблица 2

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости мази интраназальной с эналаприла малеатом 2% на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	72,32	24,11	1312	265,19	0,20
5,4	91,84	17,01	729	234,19	0,32
9	113,08	12,56	437,4	209,51	0,48
16,2	139,48	8,61	243	184,83	0,76
27	153,26	5,68	145,8	168,76	1,16
48,6	175,64	3,61	81	145,22	1,79
81	199,75	2,47	48,6	125,71	2,59
145,8	233,62	1,60	27	105,62	3,91
243	265,19	1,09	16,2	88,97	5,49
437,4	300,20	0,69	9	72,32	8,04
729	339,81	0,47	5,4	57,97	10,74
1312	386,88	0,30	3	43,62	14,54

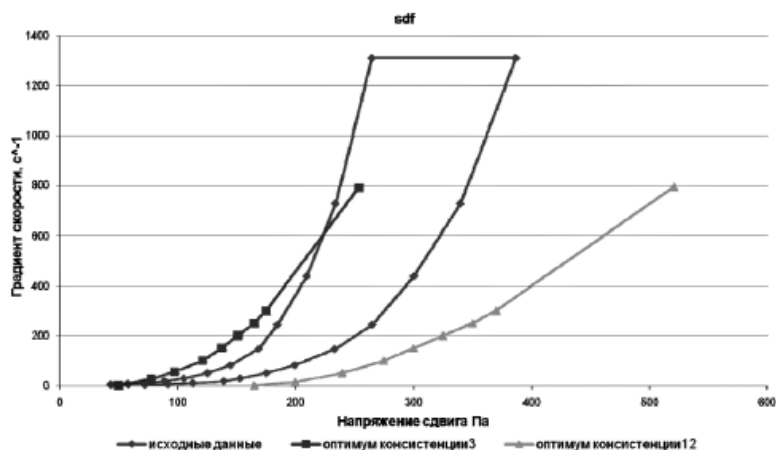


Рис. 1. Реограмма течения геля для мази интраназальной с эналаприла малеатом 2% на основе проксанола.

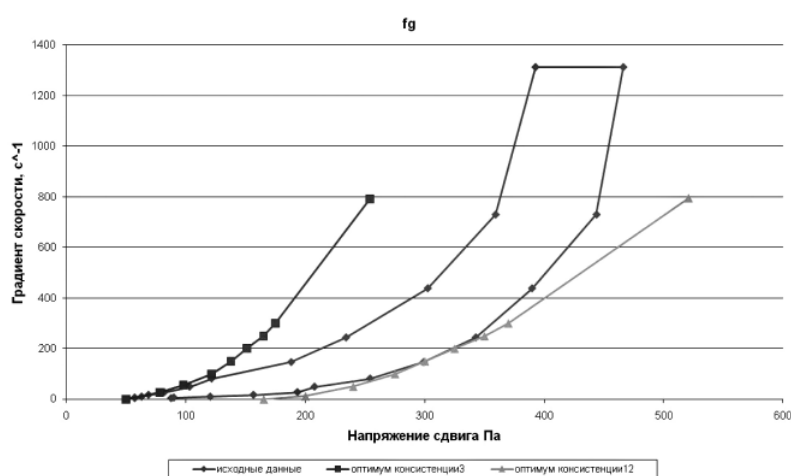


Рис. 2. Реограмма течения геля для мази интраназальной с эналаприла малеатом 2% на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля.

Реограмма течения мазевой композиции на основе проксанола полностью находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а мази на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля практически полностью располагается в нем [12].

Полученные результаты позволяют оценить как более перспективную для дальнейшего изучения гелевую композицию с эналаприла малеатом на основе проксанола, особенно с учетом ее более предпочтительных фармакодинамических характеристик [7].

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения геля ($Kd_1=42,98\%$; $Kd_2=71,37\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистую оболочку полости носа или во время технологических операций изготовления.

Установлено, что «механическая стабильность» проксанольной основы геля составляет 1,27. Практическое отсутствие отличия данного значения от значения «механической стабильности» мазевой композиции (1,28) свидетельствует об отсутствии взаимодействия между эналаприла малеатом и носителем.

Выводы

1. При помощи ротационного вискозиметра «Реотест 2» проведены исследования консистентных свойств интраназальных мазевых композиций с эналаприла малеатом на гидрофильных основах (проксанола и

натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля), отобранных в результате биофармацевтических исследований.

2. Выявлено, что консистентные свойства интраназальных гелей с эналаприла малеатом находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значения «механической стабильности» (1,28 и 1,38) характеризует системы как исключительно тиксотропные, обеспечивающие восстанавливаемость систем после нагрузок и позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств гелей при длительном хранении.

3. Сравнительный анализ структурно-механических характеристик изученных мазевых композиций эналаприла малеата позволяет прогнозировать консистентные свойства геля на основе проксанола как более перспективные.

4. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения интраназальной лекарственной формы эналаприла малеата на основе проксанола ($Kd_1=42,98\%$; $Kd_2=71,37\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистые оболочки или во время технологических операций изготовления.

5. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназальной мази эналаприла малеата и ее основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

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 / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л.Халева. – 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. Лисянская А.П. Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом / Лисянская А.П., Гладышев В.В., Кечин И.Л. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Вып. XXIII, №4. – С. 42–45.
8. Кечин И.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.
9. 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.
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. – Харків, 2005. – 129 с.
12. 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:

Лисянская А.П., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бурлака Б.С., к. мед. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69095, г. Запорожье, пр. Маяковского 26.
Тел.: (097) 353 91 31.
E-mail: gladishevsv@gmail.com