



## Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** дилтиазем, гели, физико-химические процессы, термогравиметрия, фармацевтическая технология.

Использование альтернативных путей всасывания дилтиазема, в частности назального, позволит повысить его биодоступность и эффективность. С целью изучения последствий термообработки геля назального с дилтиаземом провели дериватографические исследования его действующих и вспомогательных веществ. Выявили, что разработанная назальная лекарственная форма дилтиазема на основе метилцеллюлозного глицерогеля является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку её ингредиенты не взаимодействуют между собой. Приготовление назального геля с дилтиаземом 5% при температуре, не превышающей 90°C, не приводит к деструкции компонентов данной лекарственной формы.

### Термогравиметричні дослідження гелю назального з дилтіаземом

Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, І. О. Пухальська

Використання альтернативних шляхів усмоктування дилтіазему, зокрема назального, надасть можливість підвищити його біодоступність та ефективність. З метою вивчення наслідків термооброблення гелю назального з дилтіаземом виконали дериватографічні дослідження його діючих і допоміжних речовин. Виявили, що назальна лікарська форма дилтіазему, котру розробили на основі метилцелюлозного гліцерогелю, є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють між собою. Приготування назального гелю з дилтіаземом 5% при температурі, що не перевищує 90°C, не призводять до деструкції компонентів цієї лікарської форми.

**Ключові слова:** дилтіазем, гелі, фізико-хімічні процеси, термогравиметрія, фармацевтична технологія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** – 2015. – № 3 (19). – С. 30–33

### Thermogravimetric investigations of nasal gel with diltiazem

L. K. Kuchina, V. V. Gladyshev, I. A. Puchalskaya

**Aim.** To conduct the thermogravimetric investigations of nasal gel with diltiazem.

**Methods and results.** Using alternative ways of diltiazem absorption, in particular, nasal, will allow to improve its bioavailability and efficiency. Derivatographic investigations of the active substances and excipients have been carried out for the purpose of the thermal treatment effects of nasal gel study. It has been revealed that developed diltiazem nasal dosage form on the base of methylcellulose glycerogel is mechanical mixture of the active substances and excipients because its ingredients don't interact.

**Conclusion.** Preparation of the diltiazem nasal gel 5% by temperature under 90°C doesn't lead to destruction of the components of the present dosage form.

**Key words:** Diltiazem, Gels, Physicochemical Processes, Thermogravimetry Pharmaceutical Technology.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 30–33**

Препараты – блокаторы кальциевых каналов продолжительное время используются для терапии эссенциальной и хронической гипертензии. Одним из эффективных лекарственных веществ данной группы является дилтиазем, снижающий не только системное артериальное давление, но и потребность миокарда в кислороде, и улучшающий коронарный кровоток [1,2].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан рациональный состав аппликационной лекарственной формы дилтиазема для назального пути введения – геля, обеспечивающего повышение биологической доступности биологически активного вещества и снижение уровня побочных реакций по сравнению с пероральным и парентеральным способами применения [3,4].

Одной из основных стадий создания новых лекар-

ственных средств является разработка технологии их изготовления. Процесс производства гелей включает достаточно длительную термообработку во время приготовления основы-носителя, введения в неё лекарственных веществ и гомогенизации. Это создаёт опасность химических и физических превращений действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав гелей, вплоть до их деструкции и изменения фармакологических и физико-химических свойств [5,6].

Использование термогравиметрического анализа в фармацевтической технологии позволяет изучить возможность химического взаимодействия компонентов лекарственных форм в широком диапазоне температур [7,8].

### Цель работы

Изучить последствия термообработки геля назального с дилтиаземом в пределах температур, сопровождающих технологический процесс производства данной лекарственной формы.

**Материалы и методы исследования**

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали назальный гель дилтиазема 5%, а также действующие (дилтиазем) и вспомогательные (глицерин, пропиленгликоль, полигексаметиленгуанидина фосфат) вещества данной лекарственной формы. Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Shimadzu DTG-60 (Япония) с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях от 25 до 200°C. В качестве эталонной субстанции использовали  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Скорость нагревания составляла 10°C в минуту. Масса образцов для исследований – 11,42–57,01 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на дериватограмме показывает изменение температуры, а кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает

дифференцирование тепловых эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах и используется для качественной оценки дериватограммы [9,10].

**Результаты и их обсуждение**

Полученные данные термического анализа компонентов мазовой основы – глицерина, пропиленгликоля, полигексаметиленгуанидина фосфата, а также субстанции дилтиазема приведены на *рис. 1–4* соответственно.

В соответствии с данными термогравиметрического анализа дилтиазем является термически стойким соединением в диапазоне от 29,4 до 251,28°C. Глицерин и пропиленгликоль проявляют термостабильность как минимум до 200°C. Дериватограмма консерванта геля (полигексаметиленгуанидина фосфата) подтверждает его термостабильность до 100°C.

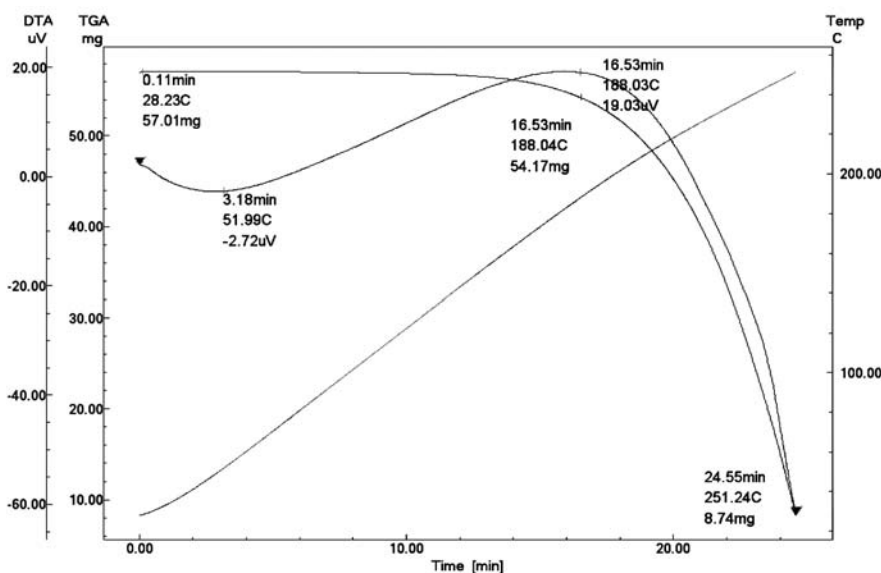


Рис. 1. Дериватограмма глицерина.

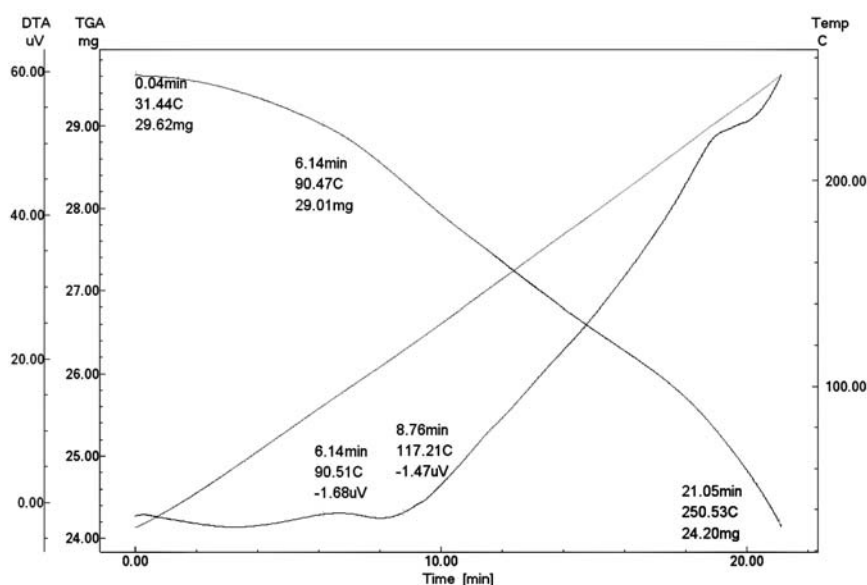


Рис. 2. Дериватограмма пропиленгликоля.

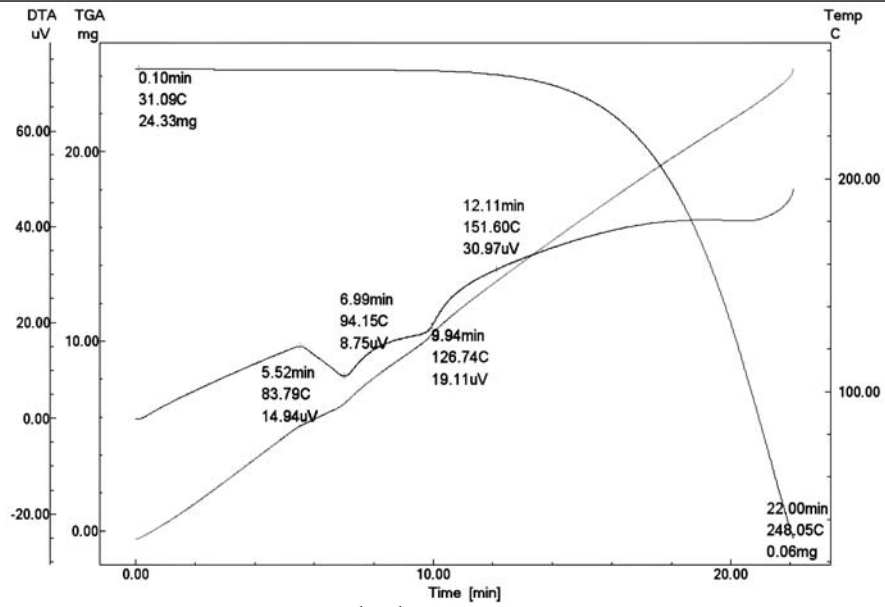


Рис. 3. Дериватограмма полигексаметиленгуанидина фосфата.

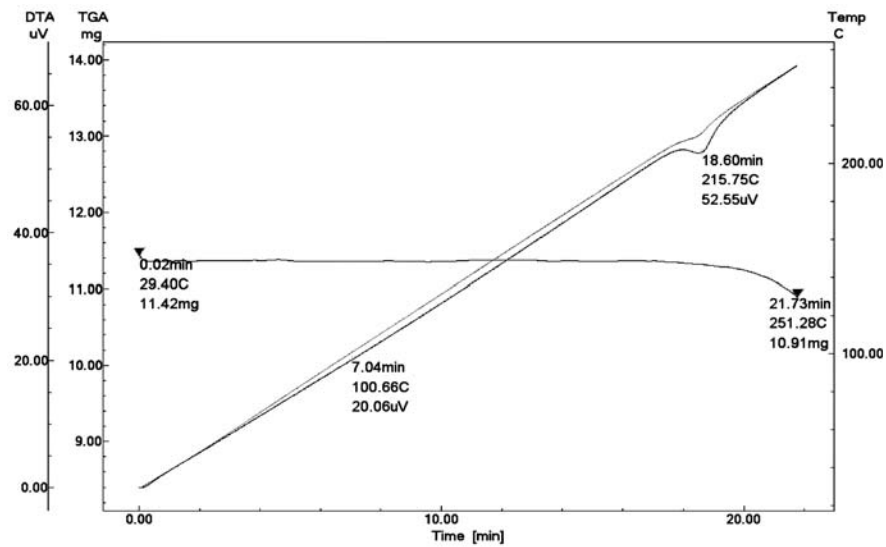


Рис. 4. Дериватограмма дилтиазема.

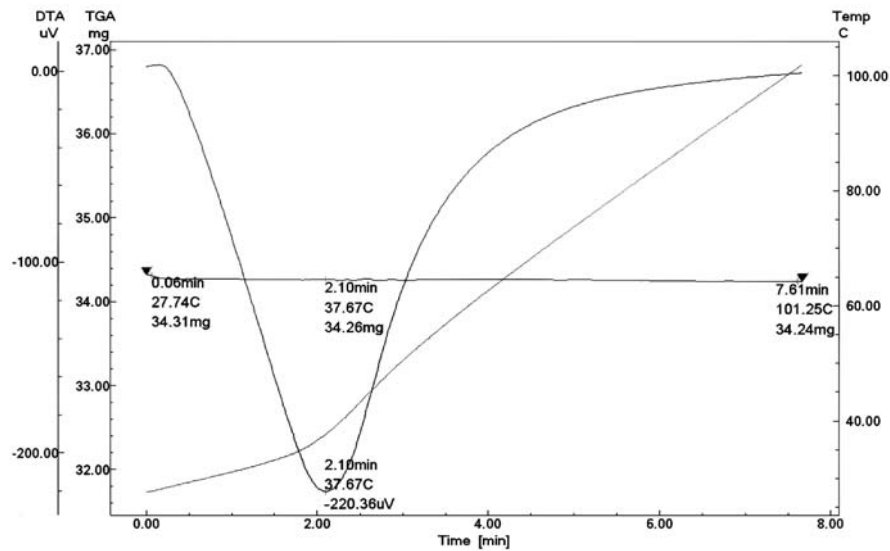


Рис. 5. Дериватограмма назального геля дилтиазема 5% на основе метилцеллюлозного глицерогеля.

На рис. 5 представлена дериватограмма назального геля дилтиазема 5%.

В соответствии с полученными данными термогравиметрического анализа выявлена потеря массы исследуемого образца от начала эксперимента до 113,44°C в количестве 52,67%, что связано с испарением воды, очищенной из состава геля назального.

Наличие тепловых эффектов на дериватограмме назального геля с дилтиаземом на гидрофильной основе совпадает с тепловыми эффектами компонентов основы-носителя, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между биологически активным

веществом аппликационной лекарственной формы и вспомогательными веществами.

#### Выводы

1. Разработанная назальная лекарственная форма дилтиазема на основе метилцеллюлозного глицерогеля является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку её ингредиенты не взаимодействуют между собой.

2. Изготовление назального геля с дилтиаземом 5% при температурах, принятых в технологическом процессе носителей на основе метилцеллюлозы (80–90°C), не приводят к деструкции компонентов данной лекарственной формы.

#### Список литературы

1. Косарев В.В. Антагонисты кальция: клинико-фармакологические подходы при артериальной гипертензии / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Русский медицинский журнал. – 2010. – №10. – С. 652–657.
2. Мясоедова С.Е. Дилтиазем: место в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / С.Е. Мясоедова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – №3. – С. 11–16.
3. Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки / В.В. Гладисhev, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Г.К. Кучина // Інформаційний лист МОЗ України. – 2014. – Вип. 219. – 4 с.
4. Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладисhev, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака и др. // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №2(77). – С. 87–90.
5. Finch C.A. Chemistry and technology of water-soluble polymers / C.A. Finch. – N.Y. : Springer Science & Business Media, 2013. – 341 p.
6. Covalent Cross-Linked Polymer Gels with Reversible Sol-Gel Transition and Self-Healing Properties / D. Guohua, T. Chuanmei, Li Fuya, J. Huanfeng // Macromolecules. – 2010. – №43(3). – P. 1191–1194.
7. Королев Д.В. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом / Д.В. Королев, К.А. Суворов. – СПб. : СПбГТИ(ТУ), 2003. – 33 с.
8. Тиманюк В.А. Биофизика / В.А. Тиманюк, Е.Н. Животова. – Харьков : Золотые страницы, 2003. – 704 с.
9. Трунова Т.В. Термогравиметричні дослідження супозиторіїв з N, N-дибензиламідом малонової кислоти (дибамком) / Т.В. Трунова, Т.В. Крутьких, О.С. Кухтенко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №4. – С. 35–38.
10. Стрілець О.П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією / О.П. Стрілець // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5. – №4. – С. 29–31.
1. Kosarev, V. V., & Babanov, S. A. (2010). Antagonists of calcium: clinical and pharmacological approaches to hypertension]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 10, 652–657. [in Russian].
2. Myasoedova, S. E. (2014). Diltiazem: mesto v sovremennoj terapii serdechno-sosudistykh zabolovanij [Diltiazem: a place in the modern treatment of cardiovascular diseases]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, 3, 11–16. [in Russian].
3. Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., Fedorova, O. P., & Kuchina, G. K. (2014). Vygotvorenna geliu nazalnoho antyhipertenzivnoy dii v umovakh apteky. *Informatsiyni lyst Ministerstva okhoronu zdorovia Ukrainy*, 219.
4. Gladyshev, V. V., Kuchina, G. K., Burlaka, B. S., Biryuk, I. A., & Grigorieva, M. Yu. (2013). Izuchenie vliyaniya osnovy-nositelya na biofarmaceuticheskie svoystva nazal'noj lekarstvennoj formy diltiazema [Study of basis-transmitter influence on biopharmaceutical properties of diltiazem nasal dosage form]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2, 87–90. [in Ukrainian].
5. Finch, C. A. (2013). *Chemistry and technology of water-soluble polymers*. New-York : Springer Science & Business Media.
6. Guohua, D., Chuanmei, T., Fuya, Li, & Huanfeng J. (2010). Covalent Cross-Linked Polymer Gels with Reversible Sol-Gel Transition and Self-Healing Properties. *Macromolecules*, 2, 1191–1194. doi: 10.1021/ma9022197.
7. Korolev, D. V., & Suvorov, K. A. (2003). *Opredelenie fiziko-khimicheskikh svoystv komponentov i smesei derivatograficheskim metodom [Determination of physico-chemical properties of the components and mixtures by grav]*. Saint Petersburg. [in Russian].
8. Timanyuk, V. A., & Zhivotova, E. N. (2003). *Biofizika [Biophysics]*. Khar'kov: Zolotyie stranicy. [in Ukrainian].
9. Trunova, T. V., Krut'skykh T. V., & Kukhtenko, O. S. (2010). Termohravimetrychni doslidzhennia supozytoriiiv z N, N-dybenzylamidom malonovoi kysloty (dybамком). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 35–38. [in Ukrainian].
10. Strilets, O. P. (2010). Termohrafichne doslidzhennia novoho kombinovanoho preparatu iz hipotenzivnoy diieiu [Thermographic investigation of the new combined drug antihypertensive effect]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 5(4), 29–31. [in Ukrainian].

#### References

#### Сведения об авторах:

Кучина Л. К., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.  
Гладисhev В. В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.  
E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Пухальская И. А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

#### Відомості про авторів:

Кучина Л. К., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Гладисhev В. В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Пухальська І. О., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

#### Information about authors:

Kuchina L. K., Aspirant of Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.

Gladyshev V. V., doctor of pharmaceutical sciences, professor, manager of department of technology of medications of the Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Puchalskaya I. A., Ph.D., Associate professor of Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.