

Фади Ал Зедан, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, В.В. Нагорный

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С АМЛОДИПИНОМ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: амлодипин, суппозитории, температура процесса, тиксотропность, «механическая стабильность».

Изучены реологические свойства суппозиториев с амлодипином на липофильной основе и установлен характер влияния температуры на их структурно-механические свойства. Определено, что температура проведения технологических операций гомогенизации и разлива суппозиториев 50–55°C является оптимальной, обеспечивая необходимую текучесть суппозиторной массы при равномерном распределении в ней действующих и вспомогательных веществ.

Фади Ал Зедан, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, В.В. Нагорный

Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з амлодипіном

Ключові слова: амлодипін, супозиторії, температура процесу, тиксотропність, «механічна стабільність».

Вивчено реологічні властивості супозиторіїв з амлодипіном на ліпофільній основі й встановлено характер впливу температури на їх структурно-механічні властивості. Виявлено, що температура проведення технологічних операцій гомогенізації й розливу супозиторіїв 50–55°C є оптимальною, що забезпечує необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих і допоміжних речовин.

Fadi Al Zedan, V.V. Gladyshev, B.S. Burlaka, V.V. Nagorny

Studying of structural-mechanical characteristics of suppositories with amlodipine

Key words: amlodipine, suppositories, process temperature, thixotropy, «mechanical stability».

Rheological properties of suppositories with amlodipine on lypophil base are studied and character of temperature effect on their structural-mechanical properties is determined. It is revealed that the optimum temperature of carrying out of technological operations of homogenization and overflow of suppositories is 50–55°C, that provides necessary fluidity of suppository mass at homogeneous distribution of active substances and adjuvants in it.

Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) – патология, имеющая огромное медико-социальное значение, общеизвестными последствиями которой являются снижение качества и продолжительности жизни в результате развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений: инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, а также мозгового инсульта [1,2]. Достоверно известно, что снижение систолического артериального давления (АД) на 10–15 мм рт. ст. позволяет существенно уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [3,4]. Нормализация АД требует назначения адекватной фармакотерапии, при этом при длительном лечении артериальной гипертензии (АГ) рекомендуется применение пролонгированных форм антигипертензивных препаратов, которые позволяют приблизиться к целевому суточному профилю значений АД при однократном приеме, а также повышают приверженность больных к лечению [5,6]. При выборе антигипертензивного средства важным фактором является степень доказанности эффективности. Антагонисты кальция (АК, блокаторы кальциевых каналов) используются в кардиологической практике с 1970-х годов. По точке приложения АК являются системными вазодилататорами. Эффект увеличения просвета артерий реализуется посредством инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов стенки сосудов, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление [7,8]. АК обладают выраженными антиангинальными свойствами за счет

способности улучшать кровоснабжение миокарда. Нефропротективное действие АК обусловлено снижением системного и почечного перфузионного давления, расширением почечных артериол, угнетением пролиферации мезангиальных клеток, повышением скорости клубочковой фильтрации, умеренным натрийуретическим эффектом. Влияние АК на процесс атерогенеза заключается в снижении адгезии и агрегации тромбоцитов, угнетении хемотаксиса лейкоцитов, синтеза коллагена, окисления липопротеинов низкой плотности и пролиферации гладкомышечных клеток [9,10].

Из современных АК особое внимание привлекает вазоселективный препарат III поколения амлодипин. Примечательно, что антигипертензивный эффект амлодипина при однократном приеме сохраняется в течение достаточно длительного времени. Даже пропуск пациентом одного приема амлодипина не сопровождается существенным повышением АД, а кардиологам хорошо известно, что большинство больных пропускают прием препаратов в среднем 1–2 раза в неделю. В то же время, благодаря минимальной вероятности развития побочных эффектов и возможности однократного приема, амлодипин демонстрирует один из наивысших среди антигипертензивных средств показатель приверженности к лечению. В исследовании TOMHS он составил 83% [11,12].

Показаниями для применения амлодипина, как и других дигидропиридиновых антагонистов кальция, в первую очередь являются артериальная гипертензия и стабильная

стенокардия напряжения. При АГ амлодипин вызывает отчетливое снижение систолического и диастолического артериального давления, не уступая по эффективности другим основным антигипертензивным препаратам (как из группы антагонистов кальция, так и из других групп) [12,13]. У больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией напряжения, амлодипин дает отчетливый антиангинальный эффект, что является следствием уменьшения ишемии миокарда во время физической нагрузки и выражается в увеличении переносимости физической нагрузки, уменьшении числа приступов стенокардии, снижении потребности в приеме нитроглицерина. Антиангинальное действие амлодипина не уступает таковому других антиангинальных препаратов, в первую очередь, нитратов и β -адреноблокаторов [14,15].

Традиционная пероральная таблетированная лекарственная форма, в которой амлодипин зарегистрирован в Украине, обладает рядом недостатков. Пероральный путь введения антигипертензивных препаратов не обеспечивает быстрое снижение артериального давления, часто приводит к значительным потерям лекарственных веществ за счет частичной деструкции в желудочно-кишечном тракте и биотрансформации в печени [16].

Использование альтернативных путей всасывания амлодипина, в частности, ректального, позволит повысить его биодоступность, эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами и обеспечит практическую кардиологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством [17–19]. На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании физико-химических, биофармацевтических и микробиологических исследований предложена ректальная лекарственная форма амлодипина – суппозитории, содержащие 0,01 г лекарственного вещества на липофильной основе (твердый жир кондитерский на пальмоядровой основе) без содержания поверхностно-активных веществ [20–22].

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 [23].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение структурно-механических свойств ректальной ле-

карственной формы амлодипина в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозиториев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с амлодипином на основе твердого жира кондитерского на пальмоядровой основе без содержания поверхностно-активных веществ проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37°C и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы [23].

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса 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 [24].

О степени разрешения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», который вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [25].

Температуру плавления суппозиторной массы устанавливали на термоанализаторе «Shimadzu DTG-60» (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с амлодипином на основе твердого жира кондитерского на пальмоядровой основе без содержания поверхностно-активных веществ при температуре 37°C представлены в *таблице 1*.

Они свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации

Таблица 1

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

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	122,8	40,95	1312	517,17	0,39
5,4	151,5	28,06	729	460,35	0,63
9	157,7	17,53	437,4	402,37	0,92
16,2	230,1	14,20	243	345,55	1,42
27	287,9	10,66	145,8	287,57	1,97
48,6	362,3	7,45	81	233,04	2,88
81	378,3	4,67	48,6	172,77	3,56
145,8	425,9	2,92	27	116,52	4,32
243	469,5	1,93	16,2	94,71	5,85
437,4	525,2	1,20	9	75,77	8,42
729	551,6	0,76	5,4	63,71	11,80
1312	572,9	0,44	3	54,53	18,18

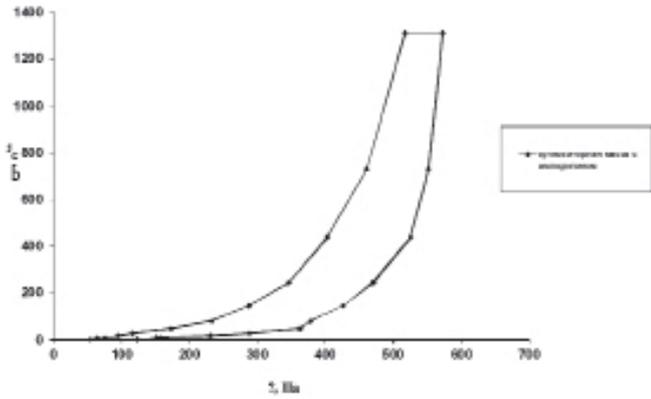


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы с амлодипином на липофильной основе при температуре 37°C.

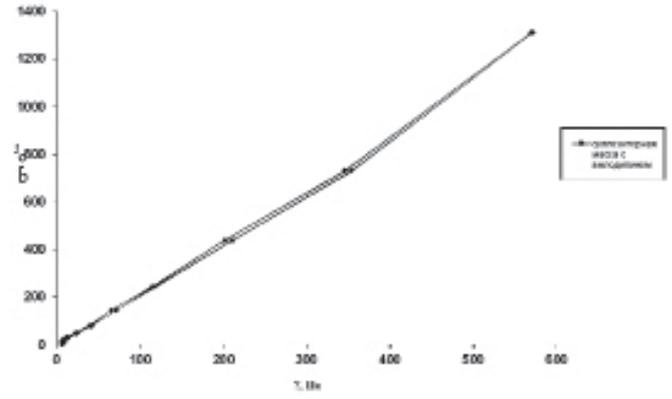


Рис. 2. Реограмма течения суппозиторной массы с амлодипином на липофильной основе при температуре 50°C.

Таблица 2

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с амлодипином на липофильной основе при температуре 50°C

Градиент сдвига, Dc ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Dc ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	6,3	2,10	1312	569,4	0,43
5,4	6,9	1,28	729	345,0	0,47
9	7,5	0,83	437,4	201,5	0,46
16,2	8,6	0,53	243	114,2	0,47
27	12,6	0,47	145,8	64,9	0,44
48,6	24,1	0,50	81	39,6	0,49
81	41,3	0,51	48,6	21,8	0,45
145,8	71,2	0,49	27	10,9	0,40
243	117,7	0,48	16,2	6,9	0,43
437,4	210,7	0,48	9	6,3	0,70
729	353,0	0,48	5,4	5,7	1,06
1312	571,1	0,44	3	5,7	1,91

увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается. При этом в результате термоанализа суппозиторной массы установлена ее температура плавления, которая составляет 39,66°C, что практически совпадает с температурой человеческого организма и является позитивным фактором для ректальной лекарственной формы амлодипина.

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

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» суппозитория составляет 1,36, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиции, которые обеспечили восстановление ее структуры после механических воздействий во время технологического процесса и равномерное распределение биологически активного вещества в лекарственной форме.

Последующими исследованиями реологических свойств суппозиторной массы с амлодипином на основе твердого жира кондитерского на пальмоядровой основе без содержания поверхностно-активных веществ при 50°C выявлено, что хоть она разжижается при данной температуре, но еще сохраняет свойства структурированных систем. Об этом свидетельствует образование на реограмме течения массы

(рис. 2) восходящей и нисходящей ветвями «петли гистерезиса». Доминирование тиксотропных свойств в изучаемой суппозиторной массе подтверждает и рассчитанное незначительное значение «механической стабильности» композиции, составляющее 1,02.

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с амлодипином на липофильной основе при температуре 50°C представлены в таблице 2.

Реограмма течения суппозиторной массы с амлодипином при температуре 50°C представлена на рис. 2.

Выявленные тиксотропные свойства суппозиторной массы с амлодипином на липофильной основе при температуре 50°C указывают на равномерное распределение амлодипина в суппозиторной композиции при температуре 50°C.

ВЫВОДЫ

1. Изучены консистентные свойства суппозиторной массы с амлодипином на липофильной основе при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему 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. Определено, что при повышении температуры до 50°C эффективная вязкость суппозиторной массы с амло-



дипином существенно снижается, но не превращается в ньютоновскую систему и в ней по-прежнему доминируют тиксотропные свойства.

3. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозитория с амлодипином на липофильной основе (процессы смешивания, гомогенизации, розлива в формы) в пределах 50–55°C создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лилеева Е.Г. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе / Е.Г. Лилеева, А.Л. Хохлов // Качественная клиническая практика. – 2006. – №1. – С. 46–50.
2. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
3. Ardigo S. How urgent is it to decrease high blood pressure? / S. Ardigo, O. Rutschmann, B. Waeber, A. Pechère-Bertschi // Praxis. – 2008. – Vol. 97, №8. – P. 431–436.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: Віпол, 2007. – 86 с.
5. Домницкая Т.М. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике (методические рекомендации) / Т.М. Домницкая, С.В. Батенкова, Н.Ф. Радова. – Мед. центр Управ. дел. Президента РФ: М., 2002. – 24 с.
6. Бойцов С.А. Новые Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии: что в них нового / С.А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №5. – С. 346–355.
7. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение / М.С. Кушаковский. – 5-е изд, доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2002. – 415 с.
8. Марцевич С.Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний / С.Ю. Марцевич // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – Т. 11, №9. – С. 9–15.
9. Галанова А.С. Патологические аспекты блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А.С. Галанова, А.О. Осия, А.М. Шилов // Русский Медицинский Журнал. – 2007. – №20. – С. 34–38.
10. Выбор лекарственного препарата в кардиологии. На что должен ориентироваться практический врач? / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №4. – С. 77–82.
11. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ / Н.А. Белолитецкий, С.Н. Толпыгина, Ю.Б. Зверков [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2007. – №5. – С. 39–44.
12. Антагонист кальция 3 поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и терапевтического применения / И.Д. Вышинская, С.А. Патарая, Д.В. Преображенский [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, №11. – С. 41–49.
13. Белолитецкий Н.А. Комплексное фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование новых препаратов амлодипина у здоровых добровольцев и больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология» / Н.А. Белолитецкий. – М., 2009. – 22 с.
14. Шальнова С.А. Проблемы лечение артериальной гипертонии / С.А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №3. – С. 17–21.
15. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: Современное состояние вопроса / Ю.А. Карпова // Кардиология. – 2000. – №10. – С. 52–55.
16. Морозова Т.Е. Место амлодипина в кардиологической практике / Т.Е. Морозова, В.Л. Захарова // Лечащий Врач. – 2008. – №02. – С. 14–17.
17. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.
18. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозитория с каптоприлом / Абдуллах Жумаа Алмохамед, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №2. – С. 102–104.
19. Разработка и биофармацевтические исследования суппозитория с эналаприла малеатом / А.П. Лисянская, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 83–85.
20. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозитория / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №3. – С. 74–77.
21. Фаді Ал Зедан Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / Ал Зедан Фаді, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, №2 (47). – С. 72–75.
22. Фади Ал Зедан Исследование гранулометрического состава амлодипина и его влияния на биофармацевтические свойства ректальных суппозитория / Ал Зедан Фади, С.А. Гладышева, Б.С. Бурлака // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – №6 (69). – С. 110–112.
23. Гладышев В.В. Виготовлення супозиторіїв з амлодипіном в умовах аптеки / В.В. Гладышев, Фаді Ал Зедан, Кечин І.Л., Кечин С.І. // Інформ. лист МОЗ України. – 2012. – Вип.6 по пробл. «Фармація». – №187-2012. – 4 с.
24. 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.
25. 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.
26. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.

Сведения об авторах:

Фади Ал Зедан, аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Нагорный В.В., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Поступила в редакцию 25.12.2012 г.