

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРОФИЛЬНЫХ ОСНОВ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Ю.Н. Молчанова*, А.А. Трубников, канд. фарм. наук
Ярославский государственный медицинский университет;
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

E-mail: molchanova.julya@gmail.com

Представлены результаты сравнительного исследования оптимальных концентраций гелеобразователей с точки зрения показателей вязкости. Исследуемые образцы охарактеризованы как дисперсные системы. Полученные данные могут быть использованы при выборе гидрофильной основы для производства мягких лекарственных форм и прогнозирования таких технологических показателей и потребительских свойств, как наполняемость тубы и экструзия из нее, удобство и легкость нанесения на кожу и слизистые оболочки.

Ключевые слова: гидрофильные основы, реологические показатели, вязкость, напряжение сдвига, скорость сдвига.

Терапевтический эффект мягких лекарственных форм обеспечивается комплексным взаимодействием лекарственных и вспомогательных веществ. В связи с этим большое внимание уделяется разработке новых мазевых основ, обеспечивающих необходимые фармакотерапевтическое действие и структурно-механические свойства. Современные основы должны обеспечивать: возможность пролонгированного действия, хорошую адгезию к коже и слизистым оболочкам, химическую и биологическую индифферентность, высокую высвобождаемость

действующих веществ, отсутствие раздражающего действия и дискомфорта для пациента, простоту использования. Поэтому в настоящий момент особенно актуально изучение свойств гидрофильных мазевых основ, которые отвечают всем вышеперечисленным требованиям [1, 2].

Большинство проводимых исследований посвящены изучению реологии мазевых основ [3]. Практический эффект таких работ включает 2 важных аспекта: они дают важную информацию о широком круге свойств полимеров, а также позволяют прогнозировать, оптимизировать и интенсифицировать технологические процессы в фармацевтическом производстве [4, 5]. В соответствии с концепцией реологии – науки о деформации и течении различных тел, к структурно-механическим свойствам мазей относятся: пластичность, структурная

вязкость и тиксотропность, определение которых может служить объективным показателем качества лекарственной формы при ее производстве и хранении [6].

Цель исследования – изучение реологических свойств гидрофильных основ полимеров различной химической природы.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили полимеры различной химической природы, применяемые в фармацевтической технологии в качестве загущающих агентов: Carbopol Ultrez 10 NF; Carbopol ETD 2020 NF; Carbopol 980 NF; Натрий-карбоксиметилцеллюлоза; 2-гидроксиэтилцеллюлоза; Kolliphor P-407; Plasdone K-29/32; полиэтиленгликоль 400, 1500, 4000.

Для изучения структурно-механических свойств изготовили 9 модельных образцов гидрофильных основ (см. таблицу). Концентрации гелеобразователей в гидрофильных основах выбирались после проведения предварительных исследований, которые проводились в разных диапазонах количества веществ в соответствии с химической природой объектов анализа [3].

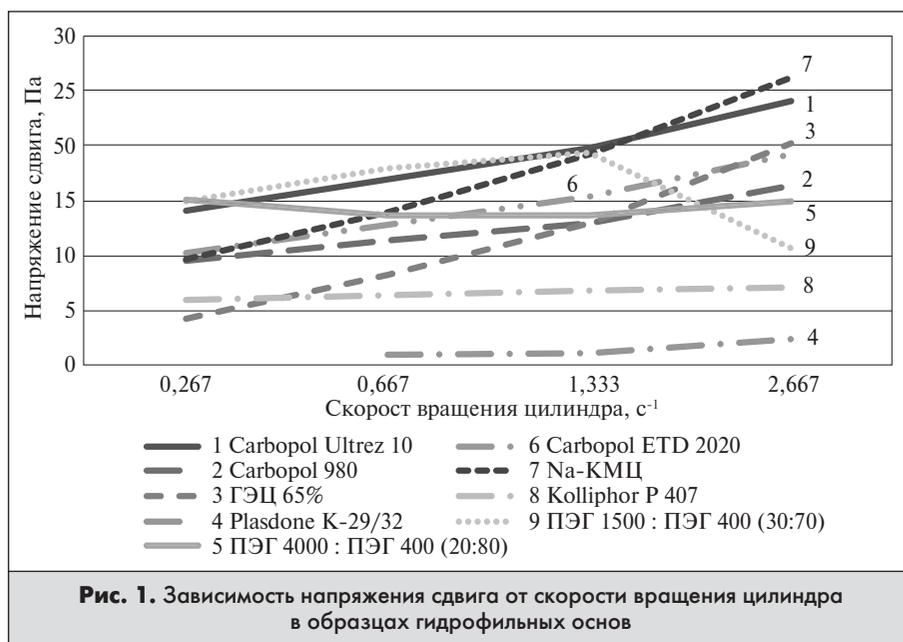
Большинство мазей и гелей под влиянием механических сил ведут себя как упругие тела, обладающие обратимой деформацией. При этом с изменением условий, в том числе деформирующей силы (напряжения сдвига), скорости течения, температуры, степени гомогенизации и других переменных факторов, изменяется и вязкость мазей/гелей в довольно широких пределах [6]. Были изучены реологические показатели выбранных образцов с помощью ротационного вискозиметра (РН) типа «цилиндр – цилиндр» при температуре 25°С.

Для этого 3,0 г образца гидрофильной основы помещали в цилиндр вискозиметра и измеряли вязкость при разных скоростях сдвига. Показания измерительного устройства (α) снимали в тот момент, когда были достигнуты стационарные режимы течения после завершения всех переходных процессов и состояний материалов. При определении вязкости использовали цилиндр Н1, который имел длину 22,5 мм и диаметр 11,58 мм. Диаметр неподвижного цилиндра, в который помещается исследуемая проба, составлял 15 мм [3]. Вязкость рассчитывали (η , Пз) по формуле:

ИЗУЧАЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ ГИДРОФИЛЬНЫХ ОСНОВ

Образец исследования	Состав гидрофильной основы
1	1% Carbopol Ultrez 10 NF
2	1% Carbopol ETD 2020 NF
3	1% Carbopol 980 NF
4	15% Na-КМЦ
5	20% ГЭЦ
6	20% Kolliphor P 407
7	65% Plasdone K-29/32
8	ПЭГ 1500 : ПЭГ 400 (30:70)
9	ПЭГ 4000 : ПЭГ 400 (20:80)

Примечание: Na-КМЦ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза, ГЭЦ – гидроксипропилцеллюлоза, ПЭГ – полиэтиленгликоль.



$$\eta = K \cdot N \cdot \alpha,$$

где η – динамическая вязкость, сПз; K – константа, сПз/дел.шк.; N – фактор, относящийся к числу оборотов; α – отклонение стрелки на шкале, дел.шк.

Напряжение сдвига (τ), действующее на единицу площади поверхности или внутреннего сечения испытуемого образца (Па), рассчитывали по формуле:

$$\tau = \eta \cdot \gamma,$$

где η – эффективная вязкость, Па·с; γ – скорость сдвиговой деформации материала, с⁻¹.

По рассчитанным значениям для каждого образца строили графики напряжения сдвига (τ) и зависимости вязкости (η) от градиента приложенной скорости, по которым судили о типе течения системы (см. рисунок). Происходит непропорциональное возрастание напряжения сдвига с увеличением скорости сдвига до полного разрушения системы, следовательно, все образцы являются неньютоновскими жидкостями (см. рисунок). При этом данная структура равномерно и быстро восстанавливается, что позволяет говорить о стабильности гидрофильных основ во всех интервалах скоростей сдвига. Характер реограммы течения позволяет сделать вывод о том, что гидрофильные основы представляют собой вязкопластичные системы. Исключением является образец 9, у которого происходит резкое снижение значения напряжения сдвига при наибольшей скорости вращения цилиндра. Возможно, это явление связано с разрушением межмолекулярных связей ПЭГ 1500 и ПЭГ400 и требует дальнейшего исследования [7, 8].

Поскольку все исследуемые образцы – вязкоупругие полимерные жидкости, можно предположить, что движение отдельных молекул в разбавленных растворах происходит независимо от наличия других макромолекул, и постоянные контакты между ними отсутствуют. Поэтому неньютоновское поведение разбавленных растворов полимеров обусловлено деформацией (изменением конформаций – распрямлением) макромолекул в потоке, вследствие чего изменение их формы приводит к уменьшению гидродинамического сопротивления при высоких скоростях сдвига.

У всех исследуемых образцов гидрофильных основ наблюдалась обратная пропорциональная зависимость значений эффективной вязкости от значений скорости сдвига во всем интервале скоростей. Вязкость композиций падала с возрастани-

ем скорости сдвига, что вызвано деформированием среды. Однако структура исследуемых образцов восстанавливалась по истечении времени. Деформирование разрушало внутреннюю структуру растворов полимеров, приводя к неньютоновскому поведению, а структурообразование, происходящее во времени, составляло суть тиксотропных явлений [7].

Выводы

1. Нелинейная зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига указывает на то, что все исследуемые гидрофильные основы являются неньютоновскими жидкостями.

2. Эффективная вязкость образцов нелинейно уменьшается при возрастании скорости сдвига, что свидетельствует о деформации макромолекул полимерной структуры.

3. Структура основ восстанавливается после удаления воздействия на нее, что обусловлено наличием тиксотропных свойств. Данное явление свидетельствует о стабильности гидрофильных основ во всех интервалах скоростей сдвига.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантюхин А.В., Краснюк И.И. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах. Современные проблемы науки и образования, 2013; 1.
2. Roychowdhury Santanu, Singh Deep Hussan, Gupta Rajesh, Masih Daljit. A review on pharmaceutical gel. Int. J Pharm. Bio. Sci., 2012; 1 (5): 21–6.
3. Молчанова Ю.Н., Трубников А.А. Изучение реологических параметров гелевых основ, изготовленных из производных целлюлозы. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. 2014; вып. 69: 139–142.
4. Барсегян М.А. Разработка состава, технологии и обоснование норм качества ректальной мази противогеморроидального действия: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. 2011; 23.
5. Володина Т.А. Разработка состава, технологии и норм качества фитогеля репаративного действия: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. 2014; 23.
6. Мустафин А.А., Насыбуллина Н.М., Поцелуева Л.А. Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения. Успехи современного естествознания, 2010; : 11–14.
7. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения. СПб.: Профессия, 2010; 163–180.
8. Молчанова Ю.Н., Толстова А.П. Полиэтиленгликоли различных молекулярных масс в производстве мягких лекарственных форм. Сб. матер. IV Всеросс. научн. конф. студ. и асп. с международ. участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб, 2014; 310–314.

Поступила 2 апреля 2015 г.

RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE HYDROPHILIC BASES OF SOFT FORMULATIONS

Yu.N. Molchanova; A.A. Trubnikov, PhD

Yaroslavl State Medical Academy; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000

SUMMARY

The choice of rational technology of hydrophilic bases requires that the rheological properties of soft formulations should be studied. The performed investigations could compare the optimal concentrations of gelling agents in view of their viscosity values and characterize the test samples as disperse systems. The stability of hydrophilic bases was studied in all ranges of shear rates. The findings may be used to choose a hydrophilic base for the manufacture of soft formulations and for the prediction of technological parameters and consumer properties, such as tube filling and extrusion rates and usability and easiness to apply to the skin and mucosae.

Key words: hydrophilic bases, rheological parameters, viscosity, shear stress, shear rate.

REFERENCES

1. Pantjuhin A.V., Krasnyuk I.I. Rheological models in elastic and viscous medicinal forms. Modern problems of science and education. 2013; 1 (in Russian).
2. Roychowdhury Santanu, Singh Deep Hussan, Gupta Rajesh, Masih Daljit. A review on pharmaceutical gel. International Journal of Pharmaceutical Research and Bio – science, 2012; 1 (5): 21–36.
3. Molchanova Yu. N., Trubnikov A.A. Search of gel base rheological behavior prepared from cellulose derivatives. Development, research and marketing of new pharmaceutical product: collection of research papers. 2014; 69; 139–142 (in Russian).
4. Barsegyan M.A. Formulation development, technology and feasibility demonstration of antihemorrhoid effect rectal ointment quality standard. Author's abstract. 2011; 23 (in Russian).
5. Volodina T.A. Formulation development, technology and quality standard of reparative effect herbal gel. Author's abstract. 2014; 23 (in Russian).
6. Mustafin A.A., Nasybullina N.M., Potseleva L.A. Search of rheological behavior of meloxicam pharmaceutical form for application. Success of Modern Natural Sciences. 2010; 1; 11–14 (in Russian).
7. Malkin A.Y., Isaev A.I. Rheology: conceptions, methods, applications. 2010; 163–180 (in Russian).
8. Molchanova Yu. N., Tolstova A.P. Polyethyleneglycol of different molecular mass in soft dosage forms manufacturing. Source book of IV All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation «Young Pharmacy - Potential of the Future». 2014; 310–314 (in Russian).

Информация

ДВЕ ЛАБОРАТОРИИ НЦЭСМП ПРОШЛИ ПРОЦЕДУРУ КВАЛИФИКАЦИИ ВОЗ НА СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУНАРОДНЫМ СТАНДАРТАМ КАЧЕСТВА

Инспекторы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтвердили статус лабораторий антибиотиков и химико-фармацевтических препаратов испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств НЦЭСМП Минздрава России как преквалифицированных ВОЗ лабораторий контроля качества лекарственных средств в результате инспекции этих лабораторий 23–25 сентября 2015 г. в Москве.

Программа преквалификации лабораторий по контролю качества лекарственных средств – одно из направлений деятельности ВОЗ. ВОЗ реализует программу совместно с UNICEF, UNAIDS, UNFPA, UNITAID и при поддержке Всемирного банка. Условие прохождения преквалификации для лабораторий контроля качества в рамках программы ВОЗ – проводить испытания лекарственных средств для лечения ВИЧ, туберкулеза, малярии, диареи и репродуктивного здоровья.

Лаборатории антибиотиков и химико-фармацевтических препаратов испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств НЦЭСМП прошли преквалификацию ВОЗ в 2011 г. и получили статус «Преквалифицированных ВОЗ лабораторий контроля качества». ВОЗ мониторирует работу лабораторий НЦЭСМП: рассматривает ежегодные отчеты и проводит повторные инспекции. Цель прошедшей инспекции – подтвердить соответствие лабораторий присвоенному ранее статусу.

Во время проверки инспекторы ВОЗ оценивали соответствие лабораторий НЦЭСМП руководству ВОЗ «Над-

лежащая практика ВОЗ для лабораторий, осуществляющих контроль качества фармацевтической продукции».

Как заявил и.о. генерального директора НЦЭСМП Ю.В. Олефир, «... По итогу инспекции ВОЗ признает уровень соответствия работы лабораторий НЦЭСМП международным требованиям при проведении испытаний лекарственных средств. НЦЭСМП по заданию Минздрава России проводит экспертизу зарубежных и российских лекарственных средств для медицинского применения при их государственной регистрации, пострегистрационных изменениях и выдаче разрешений на клинические исследования. Учреждение действует в интересах населения РФ и выступает гарантом обеспечения эффективности, качества и безопасности лекарственных средств на этих этапах».

Преквалифицированные ВОЗ лаборатории НЦЭСМП гарантируют международный уровень объективности, достоверности и точности результатов испытаний лекарственных средств с соблюдением рекомендованных ВОЗ стандартов качества. ООН может привлекать преквалифицированные лаборатории для проведения испытаний лекарственных средств для целей организации. Сотрудники преквалифицированных лабораторий НЦЭСМП повышают квалификацию: ВОЗ организует и проводит обучающие профильные мероприятия.

В России организаций, чьи лаборатории носят такой статус, две – НЦЭСМП и Росздравнадзор. В мире насчитывается 38 лабораторий со статусом преквалифицированных ВОЗ лабораторий контроля качества (согласно 36-му изданию списка преквалифицированных ВОЗ лабораторий, опубликованному 15.05.2015).