

1 – ООО «Общество лабораторных исследований медицинских препаратов», 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Бажова, 79, оф. 315

2 – ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

3 – ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

4 – ГБУ «Волгоградский научный медицинский центр», 400081, Россия, г. Волгоград, ул. Рокоссовского, 1г

1 – Organization of laboratory researches of medical preparations, 79, Bazhov's str., Ekaterinburg, 620075, Russia

2 – Volgograd State Medical University, Ministry of Healthcare, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

3 – Ural State Medical University, Ministry of Healthcare, 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia

4 – Volgograd scientific medical center, 1g, Rocossovsogo str., Volgograd, 400081, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: tisolium@mail.ru
Тел.: 8 (343) 350 00 87

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОРИГИНАЛЬНОЙ ОСНОВЫ ТИЗОЛЬ-ГЕЛЬ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ЕГО ОСНОВЕ ПО МАНУАЛЬНЫМ ПРОПИСЯМ

М.В. Махотина^{1*}, Б.Б. Сысуев^{2,4}, А.Ю. Петров³, И.В. Емельянова¹

Резюме. Методом вискозиметрии исследованы реологические характеристики оригинальной основы тизоль-гель и лекарственных композиций на этой основе, построены и проанализированы кривые вязкости и кривые течения объектов исследования, рассчитана их механическая стабильность. Показано, что лекарственные композиции, изготовленные на основе тизоль-геля, имеют оптимальные структурно-механические свойства, которыми должна обладать мягкая лекарственная форма для местного и наружного применения. Подтверждена целесообразность и эффективность применения этой основы для изготовления лекарственных композиций по мануальным прописям.

Ключевые слова: оригинальная основа, тизоль-гель, лекарственные композиции, реологические характеристики.

STUDY OF RHEOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ORIGINAL BASIS TIZOL GEL AND MEDICINAL COMPOSITIONS ON THIS BASIS IN MANUAL RECIPES

M.V. Makhotina¹, B.B. Sysuev^{2,4}, A.U. Petrov³, I.V. Emelyanova¹

Abstract. Rheological characteristics of the original basis tizol gel and medicinal compositions on this basis were studied by method of viscosimetry, constructed and analyzed curves of viscosity and flow curves objects of research, calculated their mechanical stability. It was shown that the medicinal compositions made on the basis of tizol gel have optimal structural and mechanical properties which the soft medicinal form for local and external application has to possess. Expediency and efficiency of application of this basis for production of medicinal compositions in manual recipes were confirmed.

Keywords: original basis, tizol gel, medicinal compositions, rheological characteristics.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени известно более ста лекарственных композиций, изготовленных по мануальным прописям на основе тизоль-геля, которые успешно используются для местного и наружного применения в различных областях медицины [1]. Обусловлено это высокой клинической эффективностью, экономичностью и удобством нанесения таких составов на кожу и слизистые.

Оригинальная основа тизоль представляет собой аквакомплекс глицеросольвата титана. Это гидрофильный коагуляционный гель, обладающий тиксотропными свойствами. Ранее для оценки потребительских свойств и стабильности структуры были изучены его реологические (структурно-механические) характеристики [2]. Было показано, что тизоль-гель обладает достаточно быстрой способностью к полному восстановлению структуры после механического разрушения, соответствует диапазону значений реологических

оптимумов консистенции и намазываемости гидрофильной мягкой лекарственной формы, имеет хорошие потребительские свойства [3].

Известно, что реологические характеристики основы во многом определяют структурно-механические свойства лекарственных композиций и оказывают существенное влияние на полноту и скорость высвобождения фармацевтических субстанций в патологическом очаге. Вместе с тем реологические характеристики лекарственных композиций отличаются от таковых у основы, поэтому их исследование необходимо для оценки соответствия характеристик требованиям, предъявляемым к мягкой лекарственной форме для местного и наружного применения (стабильность структуры, оптимальные потребительские свойства). Эти показатели позволяют также подтвердить целесообразность и эффективность применения этой основы для приготовления многих лекарственных композиций [4, 5].

Соответственно в рамках данной статьи определена цель – исследование реологических характеристик оригинальной основы тизоль-гель и лекарственных композиций на этой основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве образцов исследования были выбраны лекарственные композиции на основе тизоля, применяемые в медицинской практике, а именно: тизоль с диклофенаком натрия (0,5%) и лидокаина гидрохлоридом (1%), тизоль с лидазой 64 УЕ (1%).

Фармацевтические компоненты [диклофенак натрия (ФС 42-0260-07, субстанция-порошок производства «Хенан Донгтай Фарм Ко. Лтд», Китай, серия 120503, срок годности до 05.2016); лидокаина гидрохлорид (ФС 42-0251-07, субстанция-порошок производства G. Amphray Laboratories, Индия, серия 100215, срок годности до 03.2018); лидаза 64 УЕ (ФС 42-2606-93, лиофилизированный порошок производства ФГУП «НПО «Микроген», Россия, серия П130216, срок годности до 03.2018)] для приготовления составов на основе тизоль-геля (ФСП 42-3157-06, производства ООО «ОЛИМП», Россия, серия 10116, срок годности до 01.2018) использовались в виде порошкообразных субстанций. Процесс изготовления лекарственных композиций происходил в аптечных условиях при комнатной температуре путем постепенного и тщательного смешивания в ступке фармацевтических субстанций с основой. В результате тщательного растирания, измельчения субстанций с последующим растворением в тизоле получается гомогенный гель.

Исследование реологических характеристик лекарственных композиций проводили на следующий день после их приготовления методом вискозиметрии на вискозиметре Brookfield RVDV II+Pro (Brookfield engineering Laboratories, Middleboro, USA) с насадкой для малых образцов системы «конус – плита» (тип CPE-40). Реологические характеристики данных составов необходимо было оценить в условиях их хранения, поэтому все измерения проводили при температуре образцов 20 °С. Образцы подвергали исследованию при 12 последовательно увеличивающихся скоростях, при этом регистрировались показания (среднее значение четырех показаний в секунду): напряжение сдвига, скорость сдвига, вязкость, температура.

Далее проводили разрушение структуры образцов с помощью мешалки верхнеприводной электронной RZR 2102 Control (Heidolph, Германия) в течение 1 мин со скоростью вращения шпинделя 50 об/мин, после чего, остановив вращение прибора на 10 мин, регистрировали показания прибора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении. Аналогичные измерения проводили также через 60 мин после окончания разрушения структуры исследуемых образцов. Расчет данных проводили с помощью компьютерной программы WinGather V3, Brookfield, США.

Выбор скоростей был обусловлен особенностью технологического процесса, а именно скоростью перемешивания при получении геля (аптечная технология). Тем самым нами был смоделирован процесс получения геля и оценена его способность к восстановлению или разрушению структуры. Временной интервал в 10 минут был выбран исходя из особенностей стадии «Фасовка и упаковка продукции» в технологическом процессе, что позволяет проводить операцию фасовки до окончания процесса восстановления структуры. По истечении 60 мин важно было оценить способность структуры к полному восстановлению.

Механическую стабильность (МС), показывающую степень разрушения структуры системы в процессе необратимых деформаций, исследовали по методике Г.В. Михайловой и рассчитывали как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (τ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению (τ_2), по формуле: $МС = \tau_1 / \tau_2$, где τ_1 – предел прочности структуры неразрушенной системы (Н/м²); τ_2 – предел прочности структуры разрушенной системы (Н/м²) [4, 5, 7–10].

Результаты всех проведенных исследований сравнивали с полученными ранее [1] реологическими характеристиками основы тизоль-гель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований реологических характеристик лекарственных композиций тизоля с лидазой, тизоля с диклофенаком и лидокаином были получены и обработаны данные, необходимые для построения кривых вязкости, показывающих зависимость «скорость сдвига – вязкость» (рисунок 1).

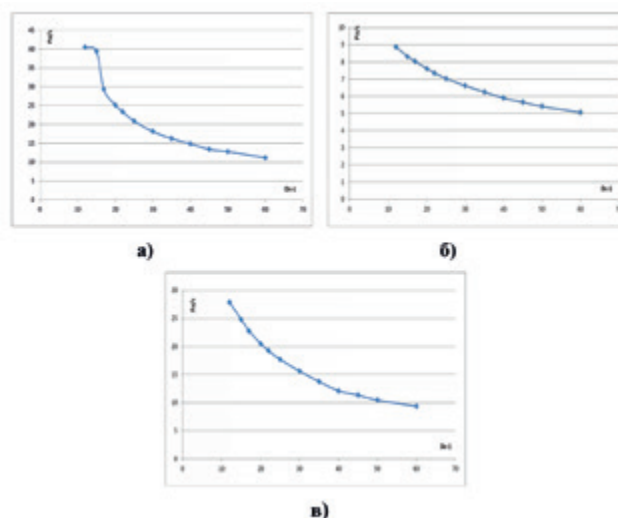


Рисунок 1. Кривые вязкости образцов (температура 20 °С):

а) лекарственной композиции тизоль с лидазой; б) лекарственной композиции тизоль с диклофенаком и лидокаином; в) основы тизоль-гель

Анализ кривых вязкости (рисунки 1а, 1б) позволил определить тип течения жидкости в результате механического воздействия на исследуемые образцы. Показано, что лекарственные композиции на основе тизоль-геля имеют неньютоновский тип течения жидкости, то есть являются псевдопластичными жидкостями с установленным пределом текучести. Вязкость этих жидкостей снижается при возрастании скорости сдвига, что свидетельствует о том, что разрушение структуры начинает преобладать над восстановлением. При анализе полученных кривых (рисунки 1а – 1в) видно, что вязкость основы тизоль-гель снижается в 3 раза (от 27,83 Па/с до 9,37 Па/с) при увеличении скорости сдвига от 12 до 60 с⁻¹. Основу обладает в исследуемом диапазоне скоростей более выраженными значениями вязкости по сравнению с изучаемыми образцами лекарственных композиций (рисунки 1а, 1б). Образцы лекарственных композиций показали снижение значений вязкости в изучаемом диапазоне скоростей в 4 раза для тизоля с лидазой (от 40,50 Па/с до 11,20 Па/с) (рисунок 1а) и в 1,7 раза для тизоля с диклофенаком и лидокаином (от 8,87 Па/с до 5,07 Па/с) (рисунок 1б). Такое отличие диапазона значений вязкости исследуемых образцов свидетельствует о влиянии фармацевтических субстанций (диклофенака натрия, лидокаина гидрохлорида и лидазы) на реологические свойства основы тизоль-гель. При добавлении диклофенака натрия и лидокаина гидрохлорида к основе происходит уменьшение вязкости (8,87 Па/с), а в случае добавления лидазы происходит увеличение вязкости до значения 40,50 Па/с. Высокая вязкость композиции тизоля с лидазой делает ее более устойчивой к механическим разрушениям, что подтверждается наличием горизонтального участка на кривой (рисунок 1а) в диапазоне значений скоростей сдвига от 12 до 15 с⁻¹.

Вместе с тем полученные данные исследуемых образцов соответствуют диапазону вязкости и реологических оптимумов консистенции, принятому для гидрофильных мазей и гелей [3].

Определение тиксотропных свойств исследуемых образцов проводилось путем построения и анализа кривых течения (зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига) через 10 мин (рисунки 2–3, слева) и через 60 мин (рисунки 2–3, справа) после разрушения структуры образцов. Результаты сравнили с кривыми течения, полученными ранее [2] для основы тизоль-гель (рисунок 4).

Анализ кривых течения исследуемых образцов (рисунки 2–4) показал, что напряжение сдвига на всем участке скорости сдвига изучаемых составов возрастает до величин, соответствующих полному разрушению структуры систем. В период убывающего напряжения на 10 минуте эксперимента (рисунки 2–4, слева) происходит лишь частичное восстановление исходной структуры, однако уже на 60 минуте эксперимента (рисунки 2–4, справа) наблюдается образование

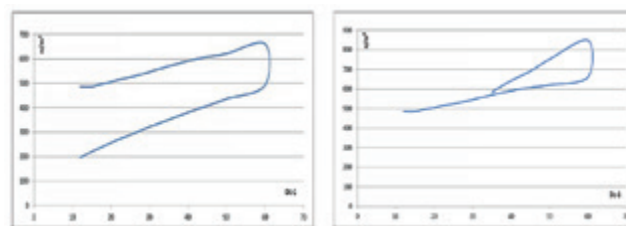


Рисунок 2. Кривая течения образца основы тизоля с лидазой (температура 20 °C):

слева – восстановление 10 мин; справа – восстановление 60 мин

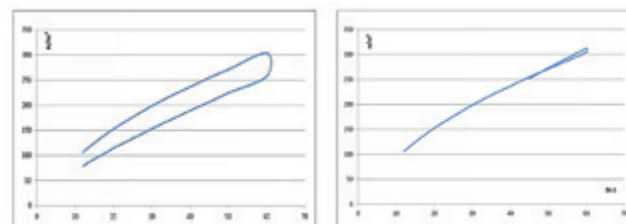


Рисунок 3. Кривая течения образца основы тизоля с диклофенаком и лидокаином (температура 20 °C):

слева – восстановление 10 мин; справа – восстановление 60 мин

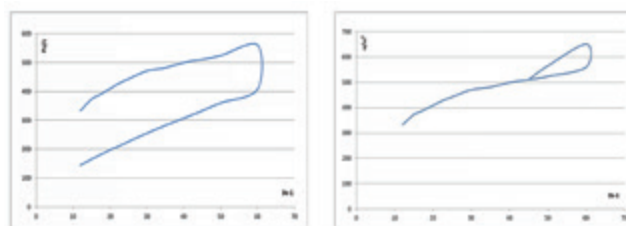


Рисунок 4. Кривая течения образца основы тизоль-гель (температура 20 °C):

слева – восстановление 10 мин; справа – восстановление 60 мин

петель гистерезиса, что позволяет сделать однозначный вывод о полном восстановлении структуры. При анализе данных восстановления на 60 минуте эксперимента (рисунки 2–4, справа) видно, что полное восстановление структуры лекарственной композиции тизоля с лидазой наблюдается в диапазоне скоростей 60–35 с⁻¹, что свидетельствует о более длительном ее восстановлении по сравнению с основой тизоль, у которой полное восстановление структуры наблюдается в диапазоне скоростей 60–45 с⁻¹.

При изучении образца лекарственной композиции тизоля с диклофенаком и лидокаином (рисунок 3, слева) установлено, что она имеет наименьшую площадь петли гистерезиса, то есть наиболее полно восстанавливает структуру по сравнению с основой тизоль и с лекарственной композицией тизоля с лидазой, однако при этом происходит резкое снижение ее вязкости. Анализ данных восстановления на 60 минуте эксперимента (рисунок 3, справа) показал, что полное

восстановление структуры данного образца происходит в диапазоне скоростей 60–45 с⁻¹, что характерно и для основы тизоль-гель.

Полученные результаты исследуемых образцов соответствуют диапазону реологических оптимумов намазываемости гидрофильных мазей и гелей [3, 5].

Согласно нашей методике определение показателя предела текучести мы проводили путем определения динамического предела текучести, принимая значение напряжения сдвига, при котором было возможно инструментально зафиксировать факт начала течения образца. Динамический предел текучести для основы тизоль-гель составил 333 Н/м², а для лекарственных композиций тизоля с лидазой и тизоля с диклофенаком и лидокаином – 486 и 106 Н/м² соответственно. Результаты определения механической стабильности лекарственных композиций и сравнение их с показателями основы тизоль-гель приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты определения механической стабильности исследуемых образцов

Показатель прочности структуры	Основа тизоль-гель	Основа тизоль с лидазой	Основа тизоль с диклофенаком и лидокаином
τ_1 (Н/м ²)	471±2,3	546±1,8	198,4±0,8
τ_2 (Н/м ²)	255±2,2	322±1,5	152,8±1,1
МС (τ_1/τ_2)	1,85±2,2	1,7±1,6	1,3±0,9

Из таблицы 1 видно, что рассчитанные значения механической стабильности указывают на наличие в структуре гелей коагуляционных связей [5], которые обеспечивают полную обратимость деформаций после снятия напряжений и сохраняемость реологических свойств исследуемых образцов в процессе длительного хранения. Лучшим показателем механической стабильности обладает лекарственная композиция тизоля с диклофенаком и лидокаином, из чего можно сделать вывод, что данная структура создает каркас, обладающий наибольшей стабильностью и пластичностью, способный к восстановлению после разрушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что лекарственные композиции на основе тизоль-геля относятся к псевдопластичным жидкостям с установленным пределом текучести, обладают стабильной структурой, способной к полному восстановлению

после механического разрушения (тиксотропностью), имеют схожий с основой тизоль-гель диапазон реологических характеристик, соответствующий диапазон реологических оптимумов консистенции и намазываемости гидрофильных мазей и гелей, обладают хорошими потребительскими свойствами, а значит, удовлетворяют требованиям, предъявляемым к мягкой лекарственной форме для местного и наружного применения.

Полученные результаты исследования позволили подтвердить целесообразность и эффективность применения тизоль-геля в качестве оригинальной основы для приготовления лекарственных композиций по мануальным прописям.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.С. Емельянов, Е.А. Филатова, И.В. Емельянова. О возможностях лекарственного препарата Тизоль® для использования в различных областях медицины и фармации // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль: Сб. научных статей. 2010. С. 7.
2. Б.Б. Сысуев, Е.А. Самошина, А.Ю. Петров, М.В. Махотина, А.С. Емельянов. Исследование реологических характеристик лекарственного препарата Тизоль® геля для местного и наружного применения // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. 2013. № 68. С. 532.
3. Б.Б. Сысуев. Технологические и фармакологические исследования минерала бишофит как источника магнийсодержащих лекарственных средств: дис. ... д. фарм. н. Пятигорск, 2012. 333 с.
4. Г. Шрамм. Основы практической реологии и реометрии. – М.: КолосС. 2003. 321 с.
5. А.В. Пантюхин. Экспериментально-теоретические аспекты использования поверхностно-активных веществ при создании лекарственных форм в виде гетерогенных систем: дис. ... д. фарм. н. Саратов, 2014. 298 с.
6. А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк. Реологические модели упруго-вязких лекарственных форм // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. С. 1.
7. С.О. Лосенкова, М.А. Огай, А.В. Пантюхин. Реологические исследования пластырной массы с мексидолом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 4. № 13. С. 187–189.
8. А.В. Пантюхин. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии. – Саратов: Сарат. гос. тех. ун. 2010. 124 с.
9. Государственная фармакопея РФ XIII. Ч. 1. – М. 2015.