

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С МЕКСИДОЛОМ

Полковникова Ю.А.¹, Мельникова Е.Н.¹, Селина Н.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет», 394006 г. Воронеж, ул. Студенческая, 3, E-mail: juli-polk@mail.ru

Изучены консистентные свойства суппозиторной массы с мексидолом на гидрофильной основе ПЭГ 1500:400 (8:2) и на дифильной основе при температуре проведения технологических операций. Установлено, что данные суппозиторные композиции представляют собой структурированные системы с выраженными тиксотропными свойствами, в которых происходит равномерное распределение действующего вещества в ходе изготовления лекарственного препарата. При температуре проведения технологического процесса 50°C эффективная вязкость представленных композиций суппозиторных масс с мексидолом существенно снижается, но не превращается в ньютоновскую систему, в ней по-прежнему доминируют тиксотропные свойства. Учитывая полученные данные, установили, что температурный режим изготовления ректальных суппозиторииев с мексидолом в пределах 50–55°C создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса.

Ключевые слова: мексидол, суппозитории, структурно-механические свойства

INVESTIGATION OF STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES OF MEXIDOL

Polkovnikova Y.A.,¹ Melnikova E.N.¹, Selina N.P.¹

¹Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Voronezh state University», 394006, Voronezh, street, Student, 3, E-mail: juli-polk@mail.ru

Studied grease properties mass of suppositories of mexidol hydrophilic on the basis of PEG 1500:400 (8:2) and diphilic the basis for the temperature holding process operations. It is established that the data arrangements of suppositories are structured systems with pronounced thixotropic properties, in which there is uniform distribution of the active substance during the manufacture of the medicinal product. When the temperature holding process 50°C effective viscosity compositions masses of suppositories with mexidol is greatly reduced, but not turns into a Newtonian system is still dominated by thixotropic properties. Considering the obtained data, found that temperature manufacturing rectal suppositories with mexidol in the range of 50-55°C creates a sufficient fluidity of the mass for the smooth conduct of the process.

Key words: mexidol, suppositories, structural and mechanical properties

В современной неврологии основной составляющей успешного лечения цереброваскулярной патологии считается фармакотерапия, но арсенал эффективных лекарственных средств доказательной медицины в данной области достаточно ограничен. Так, установлено, что одним из важнейших направлений в лечении сосудистой патологии мозга, наряду с улучшением мозгового кровообращения, является применение лекарственных средств, обладающих свойствами антиоксидантов и антигипоксантов. Среди этих лекарственных препаратов особого внимания заслуживает янтарная кислота и ее производные, одним из которых является синтетический антиоксидант мексидол.

Традиционная пероральная таблетированная лекарственная форма, в которой мексидол зарегистрирован, обладает рядом недостатков. Пероральный путь введения

лекарственных препаратов часто приводит к значительным потерям лекарственных веществ за счет частичной деструкции в желудочно-кишечном тракте и биотрансформации в печени.

Существенным недостатком инъекционной формы препарата является большая вероятность развития возможных побочных эффектов после ее применения, что ограничивает парентеральный способ введения мексидола амбулаторными условиями, где есть соответствующее оборудование и квалифицированный персонал.

Использование альтернативных путей всасывания мексидола, в частности, ректального, позволит повысить его биодоступность, эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами и обеспечит практическую неврологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством.

На кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета предложена ректальная лекарственная форма – суппозитории, содержащие 0,125 г лекарственного вещества.

Целью данной работы явилось изучение структурно-механических свойств ректальной лекарственной формы мексидола в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозитория.

Материалы и методы исследования

На основании проведенного литературного обзора, изучения номенклатуры суппозитория, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке, в качестве суппозиторных основ для проведения исследований были выбраны следующие основы различного характера:

1. Гидрофильные, представленные сплавами полиэтиленгликолей с различными молекулярными массами в разных соотношениях:

ПЭГ 1500:400 (6:4),

ПЭГ 1500:400 (7:3),

ПЭГ 1500:400 (8:2);

2. Липофильные: жировая основа (твердый жир), новата.

3. Дифильная:

Твердый жир – 17,5;

Твин-80 – 0,5;

ПЭГ-400 – 16,0;

ПЭГ-1500 и ПЭГ-4000 в соотношении (1:1) до 100,0;

Проведенные биофармацевтические исследования показали высокую степень высвобождения действующего вещества из таких основ как ПЭГ 1500:400 (8:2) и дифильной основы.

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторий с мексидолом на гидрофильной и дифильной суппозиторных основах проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы 50 °С [1, 3, 5]. Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали при соответствующей температуре. Вращение цилиндра осуществляли при 7 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени, после чего производили разрушение структуры изучаемой системы на максимальной скорости в течение 10 минут. Остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из 7 скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы вязкости и течения систем [2, 3].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в ходе эксперимента значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости изучаемых суппозиторных основ с мексидолом при температуре 50°С представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Значение предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости гидрофильной суппозиторной основы ПЭГ 1500:400 (8:2)

Dr, с⁻¹	τ, Па	η, Па*с	Dr, с⁻¹	τ, Па	η, Па*с
1,8	11,94	6,63	48,6	60,89	1,25
3,0	14,33	2,65	27,0	37,61	1,39
5,4	17,91	3,32	16,2	23,88	1,47
9,0	20,89	2,32	9,0	20,89	2,32
16,2	26,87	1,66	5,4	14,93	2,76
27,0	38,81	1,44	3,0	11,94	3,98
48,6	62,69	1,29	1,8	11,94	6,63

Таблица 2

Значение предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости дифильной суппозиторной основы

$D\dot{\gamma}$, c^{-1}	τ , Па	η , Па*с	$D\dot{\gamma}$, c^{-1}	τ , Па	η , Па*с
1,8	18	9,93	48,6	32,4	0,65
3,0	21	6,63	27,0	31,45	1,11
5,4	23	4,42	16,2	29,85	1,77
9,0	25	2,99	9,0	24,8	2,65
16,2	30	1,84	5,4	23	4,2
27,0	32	1,15	3,0	20,89	6,37
48,6	32,8	0,68	1,8	18	9,95

Из данных представленных в таблицах 1 и 2 видно, что вязкость суппозиторной массы с мексидолом зависит от скорости сдвига. Это свидетельствует о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

По рассчитанным значениям эффективной вязкости был построен график зависимости динамической вязкости от скорости сдвига – кривая вязкости.

На рисунках 1 и 2 представлены реограммы кривых вязкости изучаемых суппозиторных основ.

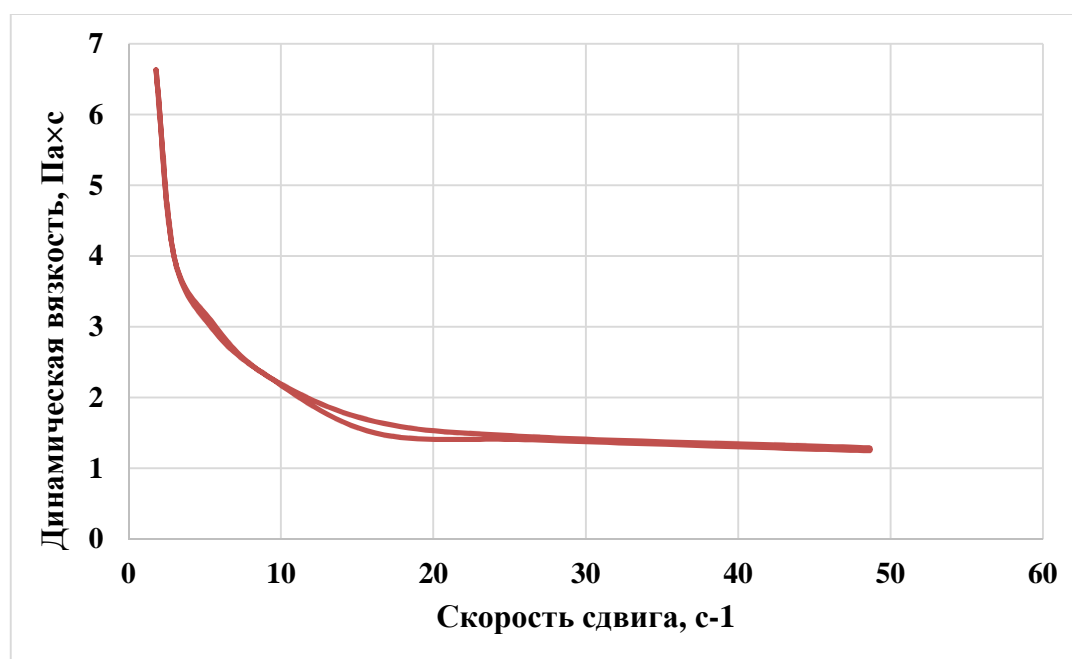


Рис. 1. Реограмма кривой вязкости суппозиторной основы ПЭГ 1500:400 (8:2)

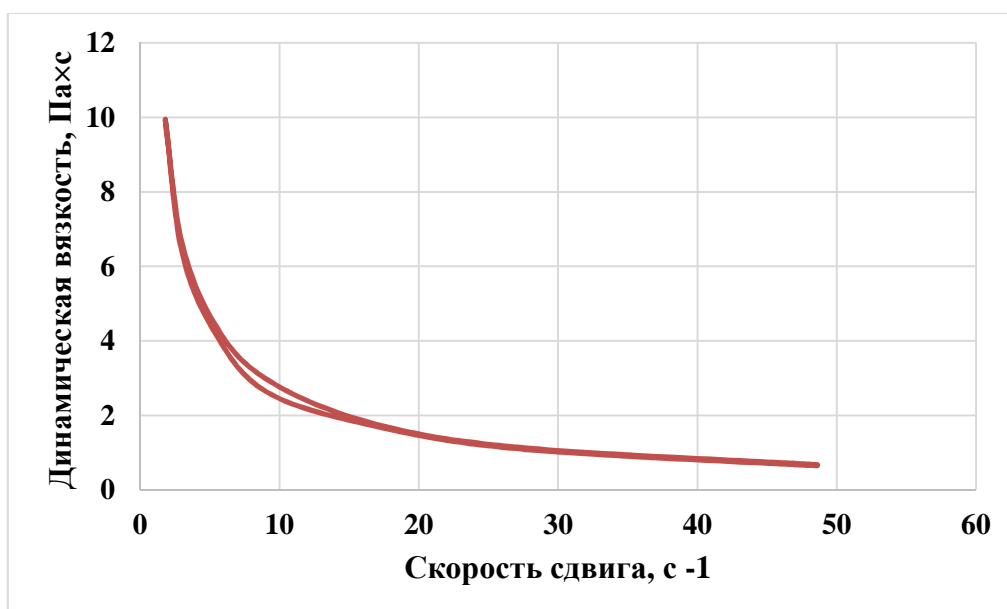


Рис. 2. Реограмма кривой вязкости эмульсионной суппозиторной основы

Из полученных реограмм кривых вязкости видно, что во всех случаях при возрастании скорости сдвига наблюдается падение динамической вязкости. Поэтому данные системы можно отнести к неньютоновским жидкостям.

При изучении тиксотропных свойств – зависимости вязкости от скорости сдвига и последующего разрушения системы, было установлено, что данные системы способны восстанавливать свою структуру всякий раз, когда она остается в покое в течение достаточного периода времени. Полученные реограммы кривых течения изучаемых суппозиторных масс представлены на рисунках 3 и 4.

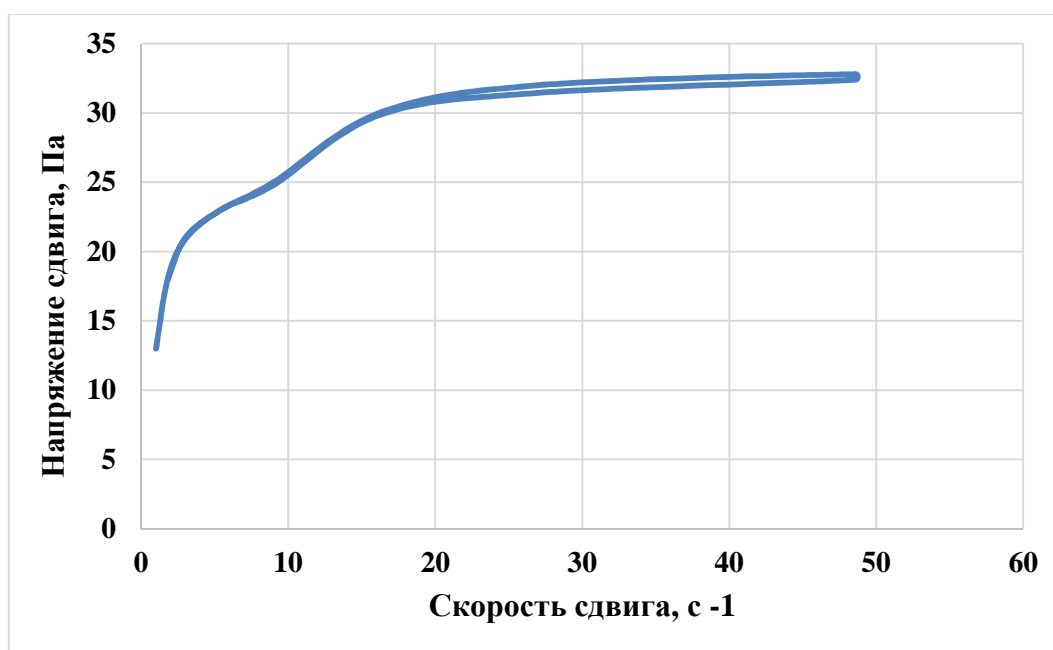


Рис. 3. Кривая течения суппозиторной основы ПЭГ 1500:400 (8:2)

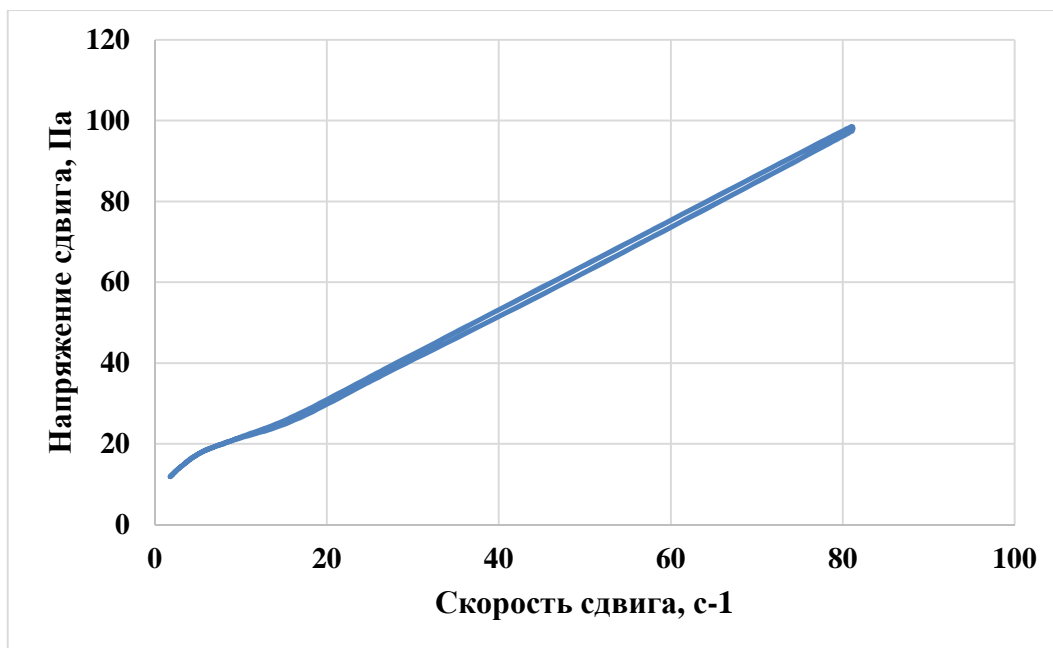


Рис. 4. Кривая течения суппозиторной эмульсионной основы

Строя кривую течения неньютоновской жидкости, не обладающей пределом текучести, полученную в режиме равномерного возрастания скорости сдвига, так называемую «верхнюю кривую», мы обнаружили, что «нижняя кривая» построена так же, но в режиме снижения скорости сдвига совпадает с «верхней кривой» или располагается ниже нее.

Анализ полученных кривых течения показал, 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.

Тиксотропные свойства представленных суппозиторных основ с мексидолом при температуре 50°С указывают на его равномерное распределение в суппозиторных композициях.

О степени разрушения структуры систем в процессе необратимых деформаций судили по величине механической стабильности (МС), которую исследовали по методике Г. В. Михайловой. МС рассчитывали как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (τ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 мин во внутреннем цилиндре вискозиметра (τ_2) по формуле:

$$МС = \tau_1 / \tau_2$$

где τ_1 – предел прочности структуры, не разрушенной системы;

τ_2 – предела прочности структуры, разрушенной системы [4].

В таблице 3 представлены данные по механической стабильности изучаемых составов.

Таблица 3

Значения механической стабильности суппозиторий с мексидолом

Показатель прочности структуры	ПЭГ 1500:400 (8:2)	Дифильная основа
τ_1	32	38,81
τ_2	31,45	38,61
МС	1,02	1,00

Значения МС обоих составов находятся в пределах от 1 до 1,5, что подтверждает сохранение формы, высокую седиментационную стабильность, представленных упруго-вязких систем [4].

Выводы

1. Изучены консистентные свойства суппозиторной массы с мексидолом на гидрофильной основе (ПЭГ 1500:400 (8:2)) и на дифильной основе при температуре проведения технологических операций. Установлено, что данные суппозиторные композиции представляют собой структурированные системы с выраженными тиксотропными свойствами, в которых происходит равномерное распределение действующего вещества в ходе изготовления лекарственного препарата.
2. При температуре проведения технологического процесса 50°C эффективная вязкость представленных композиций суппозиторных масс с мексидолом существенно снижается, но не превращается в ньютоновскую систему, в ней по-прежнему доминируют тиксотропные свойства.
3. Учитывая полученные данные, установили, что температурный режим изготовления ректальных суппозиторий с мексидолом в пределах 50–55°C создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса.

Список литературы

1. Возможности использования метформина в виде современных ректальных лекарственных форм – желатиновых ректальных капсул / С.И. Провоторова [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2011. - № 7. – С. 235-237.

2. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозитория с каптоприлом / Абдуллах Жумаа Алмохамад [и др.] // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2011. – Вып. XXIV. - № 2. – С. 102–104.
3. Лисянская А.П., Гладышев В.В., Кечин И.Л. Разработка и биофармацевтические исследования суппозитория с эналаприла малеатом // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. - № 3. – С. 83–85.9.
4. Пантюхин А.В., Краснюк И.И. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 1. Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №1. <http://www.science-education.ru/107-8325>.
5. Стандартизация детской лекарственной формы «суппозитории с винпоцетином» / В.Ф. Дзюба [и др.] // Фармация. – 2009. - № 7. – С. 14-16.

Рецензенты:

1. Жилиякова Е.Т., д.фарм.н., проф., зав. каф. фармацевтической технологии фармацевтического факультета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород;
2. Новиков О.О., д.фарм.н., проф., зав. каф. фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород.