

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ФЕКСОФЕНАДИНОМ

Хаджиева З.Д.¹, Чумакова В.А.², Губанова Л.Б.¹, Смирных А.А.³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина 11, zara-farm@mail.ru

²Бюджетное учреждение Воронежской области «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», 394051, г. Воронеж, ул. Писателя Маршака д. 1, v.chumakova@yandex.ru

³Воронежский государственный университет инженерных технологий, 394000, г. Воронеж, пр-т Революции, 19

В данной статье отражены результаты исследования структурно-механических свойств образцов разрабатываемой мягкой лекарственной формы противоаллергического действия с антигистаминным лекарственным препаратом третьего поколения – фексофенадином. Произведён расчёт предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости пяти модельных образцов гелей с использованием ротационного вискозиметра «Rheotest II». Результаты отражены в виде реограмм течения систем и графиков зависимости динамической вязкости от градиента скорости сдвига. Доказано, что гели с фексофенадином являются тиксотропными структурами и образуют петли гистерезиса, ширина которых является относительной оценкой степени структурообразовательных процессов. Показано положительное влияние фексофенадина на реологические свойства мягкой лекарственной формы. Доказана высокая степень восстановления образцов геля, что определённо характеризует их структуру и стабильность в процессе хранения.

Ключевые слова: фексофенадин, мазевые основы, гели, структурно-механические-свойства, реология.

THE STUDY OF THE STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES, ANTI-ALLERGIC GEL WITH FEXOFENADINE

Khadzhieva Z.D.¹, Chumakova V.A.², Gubanov L.B.¹, Smirnykh A. A.³

¹Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute, 357532, Stavropol territory, Pyatigorsk-32, prospect Kalinina 11, zara-farm@mail.ru

²Budgetary institution of the Voronezh region «The Voronezh center of quality control and certification of medicines», 394051, Voronezh, St. Writer Marshak D. 1, v.chumakova@yandex.ru

³Voronezh state University of engineering technologies, 394000, Voronezh, PR-t Revolutions.

This article represents research results of structural-mechanical properties of soft samples of the developed dosage forms anti-allergic actions with antihistamine drug of the third generation – Fexofenadine. The calculation of the ultimate shear stress and effective viscosity model five samples of the gels using a rotational viscometer "Rheotest II". The results are reflected in the form of reogram current systems and graphs of dependence of dynamic viscosity on the velocity gradient of the shear. It is proved that the gels are thixotropic Fexofenadine structures and form of the hysteresis loop, the width of which is a relative measure of structure-forming processes. A positive effect of Fexofenadine on the rheological properties of soft medicinal forms. Proven high recovery rates of the samples of the gel that definitely describes their structure and stability during storage.

Keywords: fexofenadine, ointment bases, gels, structural and mechanical properties, rheology

При разработке мягкой лекарственной формы с фексофенадином, необходимым условием является изучение структурно-механических характеристик, оказывающих непосредственное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из гелей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб [2]. Структурно-механические свойства (вязкость, предельное напряжение сдвига) являются факторами, влияющими на скорость диффузии лекарственного вещества, от которых зависит терапевтический эффект геля.

Удобство и легкость нанесения геля на ткани или слизистую ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхности кожи определенного количества мази. Этот процесс аналогичен тому, который происходит во время сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое пациентом, есть не что иное, как пропорция напряжения по величине сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости и может быть измерено инструментально [3,5].

На кафедре технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института проводятся исследования по созданию мягкой лекарственной формы противоаллергического действия с антигистаминным препаратом третьего поколения Фексофенадином.

Целью работы является изучение и анализ структурно-механических свойств образцов противоаллергического геля с фексофенадином.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования выбраны 1% образцы гелей с носителями, широко применяемые в производстве, описанные в литературе и не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения. Состав образцов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Составы исследуемых образцов геля фексофенадина

Ингредиенты	Образцы гелей				
	1	2	3	4	5
Фексофенадин	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Натрия гидроксид 5% р-р	8,4мл	8,4мл		-	
Карбопол 940	1,0	1,0		1,0	
Глицерин		20,0			
ПГ	5,0			20,0	5,0
ПЭО-400	5,0		79,5		5,0
ПЭО - 1500			19,5		
Триэтаноламин				5,0	
Спирт 95%				10,0	
Хитозан гель					до 100,0
Вода очищенная	до 100,0	до100,0		до 100,0	

Карбопол 940 является редкосшитым сополимером акриловой кислоты, который образует гидрогели в водном растворе. Гели карбопола не оказывают на кожу сенсibiliзирующего и раздражающего действия, способны обеспечить пролонгированный эффект, более полно и равномерно высвобождают лекарственные вещества, поглощают кожные экскреторные продукты, хорошо распределяются по слизистым и кожной поверхности.

Полиэтиленоксиды 400, 1500 (ПЭО) хорошо растворимы в воде и малочувствительны к изменениям pH в широком интервале, устойчивы к воздействию высоких температур, стабильны при хранении. Кроме того, ПЭО обладают крайне малой токсичностью. Также они легко растворяют многие гидрофильные и гидрофобные лекарственные вещества, легко наносятся на кожу, равномерно распределяясь на ней, не препятствуют газообмену. Сохраняют однородность после поглощения секретов кожи или слизистой оболочки. ПЭО - основы без добавления лекарственных веществ могут использоваться для лечения ран. Имеют слабые бактерицидные свойства (в присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антибиотиков, сульфаниламидов, антисептиков), осмотически активны (обладают выраженным дегидратирующим действием).

Хитозан – линейный структурный полисахарид, образованный из остатков производного глюкозы – N-ацетилглюкозамина. Являясь натуральным биополимером, хитозан совместим со структурой кожи. Под действием ферментов он разрушается до естественных компонентов, не обладает токсичностью, не вызывает аллергии. Стимулирует процессы регенерации клеток кожи, реконструкции коллагена и других компонентов межклеточного матрикса; ускоряет посттравматическое восстановление кожи и слизистых оболочек, способствует безрубцовому заживлению. Улучшает микроциркуляцию и метаболизм клеток кожи, оказывает детоксикационное, антибактериальное и обезболивающее действия. Нормализует функционирование кожи, слизистых и прилежащих тканей, противостоит преждевременному старению. Формирует на коже защитную легкую пористую «дышащую» пленку.

1, 2 - пропиленгликоль – прозрачная бесцветная вязкая жидкость, без запаха, слегка сладковатого вкуса, гигроскопична, смешивается с водой и спиртом. Пропиленгликоль исключают необходимость использования консервантов, обладает бактерицидной и фунгицидной активностью [1].

Изучение структурно-механических характеристик данных образцов проводили при помощи ротационного вискозиметра «RheotestII» с цилиндрическим устройством в режиме CR, при котором контролируется скорость сдвига [4].

Для установления консистентных свойств системы навески образцов геля (15,0) помещали в измерительное устройство «Н» с цилиндром «Н» и термостатировали в течение получаса при температуре 20°C. Измерения начинали с низких значений скоростей сдвига, постепенно повышая последние путём переключения рукоятки редуктора, 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.

Расчёт реологических параметров напряжения сдвига производился по формулам:

$$\tau = Z \times \alpha$$

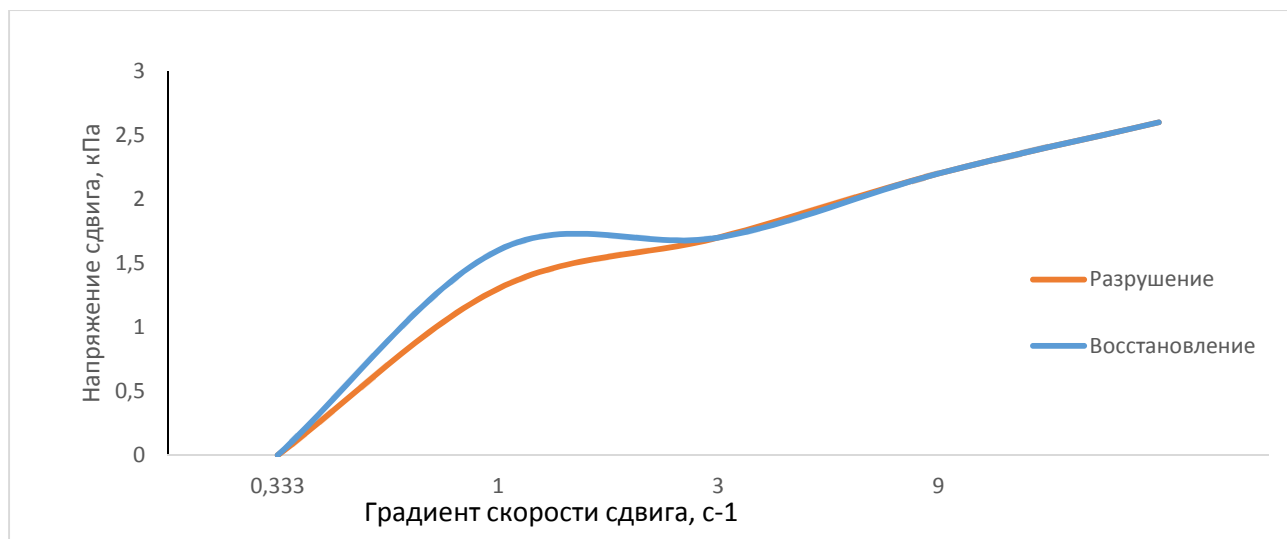
где τ – напряжение сдвига, Н/м²(Па); Z – константа цилиндра, Па/дел.шк.(деление шкалы); α (skt) – отсчитываемое значение шкалы на индикаторном приборе ротационного вискозиметра.

$$\eta = \frac{\tau}{D \dot{\gamma}},$$

где η – динамическая вязкость, Па·с; τ – касательное напряжение, Н/м²; $D \dot{\gamma}$ – градиент скорости, с⁻¹.

Результаты исследования и их обсуждение

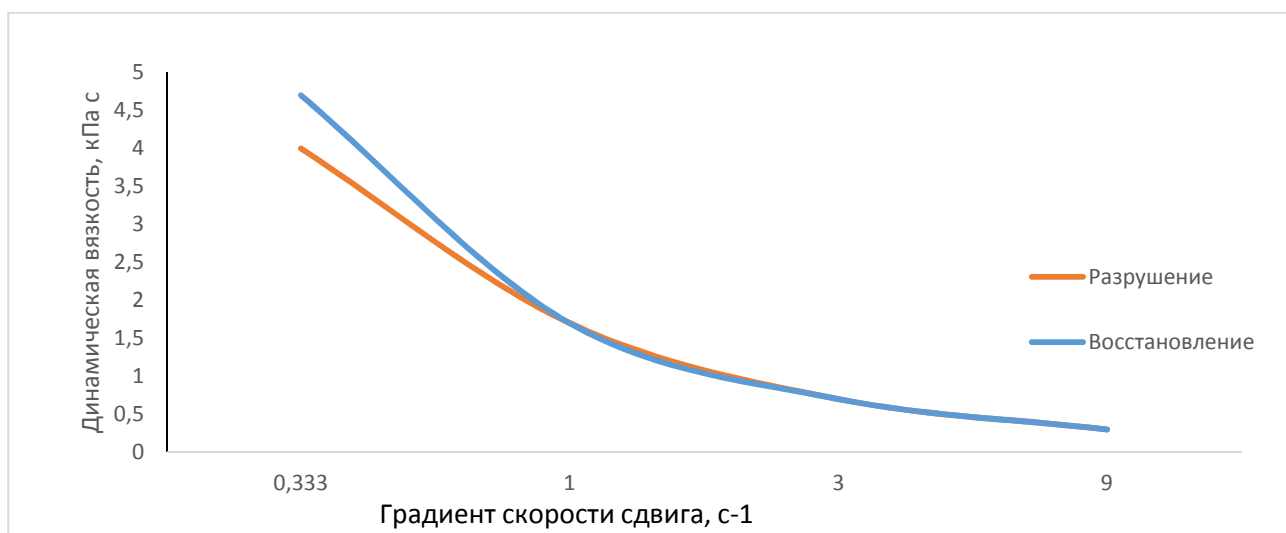
На основе результатов исследования выяснили, что все образцы являются тиксотропными структурами и образуют петли гистерезиса. Однако их ширина заметно отличается, что служит относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсной системе и характеризует намазываемость и распределение гелей на поверхности, способность к наполнению туб при фасовке, выдавливаемость гелей из туб и другие свойства лекарственных форм для наружного применения [2]. Образец № 2 образует оптимальную петлю гистерезиса и является более структурированной системой с преимущественно коагуляционным типом связей, а так же характеризуется оптимальной намазываемостью и распределением по поверхности (рис.1)



*Рис. 1. Реограмма течения образца № 2
($T=20^{\circ}C$, время достижения относительно постоянного значения $\alpha (skt) = 15c$)*

"Восходящая" кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от "нисходящей" кривой, характеризующей восстановление системы, что объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры, под влиянием ранее приложенного напряжения.

Кривая вязкости образца № 2 свидетельствует о том, что система имела наибольшую вязкость при малых скоростях сдвига, т.е. структура геля полностью разрушалась, и полностью восстанавливалась.



*Рис. 2. График зависимости вязкости от градиента скорости сдвига образца № 2
($T=20^{\circ}C$, время достижения относительно постоянного значения $\alpha (skt) = 15c$)*

С увеличением градиента скорости сдвига происходило уменьшение величины вязкости образца, так как разрушение структуры начинало преобладать над восстановлением. При больших скоростях сдвига вязкость минимальна, так как структура полностью разрушена. При снятии внешнего воздействия вязкость гелей восстанавливалась,

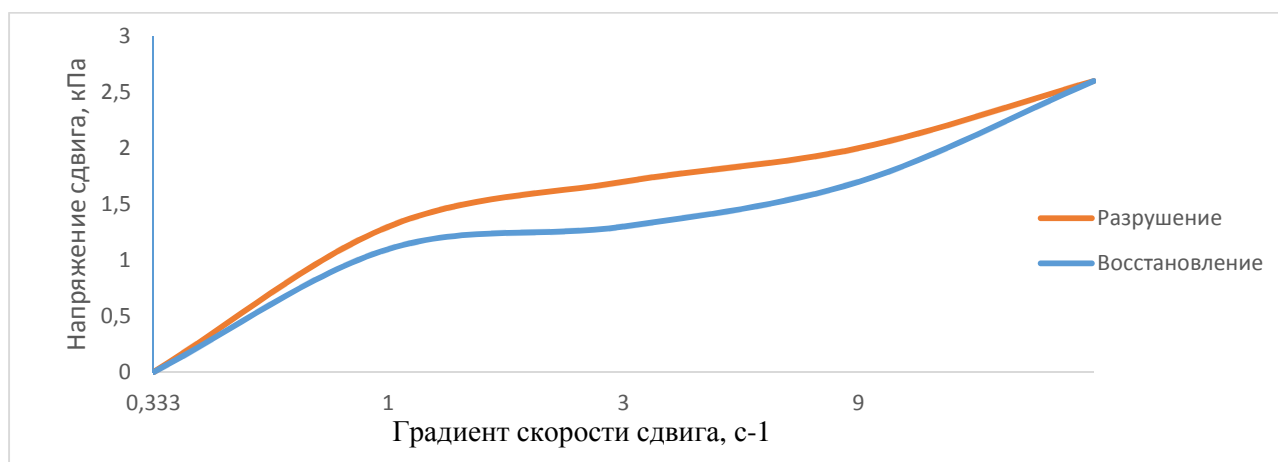
отличаясь при этом от исходных значений. При этом степень восстановления для всех образцов различна (таблица 2).

Таблица 2

Образцы	Образец №1	Образец №2	Образец №3	Образец №4	Образец №5
Степень восстановления	75%	85%	56%	46%	55%

Из данной таблицы видно, что образец № 2 имеет наибольший процент восстановления геля после полного разрушения, что указывает на то, что в структуре геля представлены только коагуляционные связи, которые обеспечивают полную обратимость деформаций после снятия напряжений и стабильность реологических свойств в процессе длительного хранения [6,7].

Проведя дополнительные исследования по сравнению структурно-механических характеристик геля-плацебо образца № 2 и геля с фексофенадином образца № 2, выявили положительное влияние фексофенадина на структуру мягкой лекарственной формы. Гель с фексофенадином представляет собой наиболее структурированную, однородную и стабильную структуру по сравнению с гелем-плацебо. Реограмма течения геля-плацебо представлена на рисунке 3.



*Рис.3. Реограмма течения геля-плацебо образца № 2
($T=20^{\circ}C$, время достижения относительно постоянного значения α (skt) = 15с)*

Заключение. На основании реологических исследований мягких лекарственных форм фексофенадина и их анализа выяснили, что образец № 2, представляющий собой композицию геля карбопола с глицерином, обладает оптимальными структурно-механическими характеристиками и представляет собой тиксотропную систему, достаточно стабильную и пластичную, способную намазываться на кожу и обеспечивать необходимую стабильность системы в процессе технологических операций. Кроме того, фексофенадин оказывает положительное влияние на структурно-механические свойства мягкой

лекарственной формы. Из анализа литературных данных предположительно данное влияние связано с образованием связей между карбополом, глицерином и фексофенадином, повышающих устойчивость и стабильность структуры.

Список литературы

1. Алексеев К.В., Грицкова И.А., Кедик С.А. Полимеры в фармации фармацевтической технологии: учебное пособие. – М., 2011. – 511
2. Рогачёв И.О., Гладышев В.В., Бурлака Б.С., Кечин И.Л./Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина // Рогачёв И.О., Гладышев В.В., Бурлака Б.С., Кечин И.Л. Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т.13 – №3. – С. 092-094.
3. Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Теунова Е.А./Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олеогеля // Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Теунова Е.А., Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – Т.22. – №12-2. – С. 58-61.
4. Хаджиева З.Д., Тигеева З.Б./Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопического дерматита // Хаджиева З.Д., Тигеева З.Б. Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 155-158.
5. Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В./ Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-2. – С. 436-440.
6. Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б./Изучение биодоступности гелей фексофенадина в опытах *in vitro* // Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1; URL: www.science-education.ru/125-19917.
7. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии / Пер.с англ. И.А. Лавыгина; Под ред.В.Г.Куличихина – М.:КолосС, 2003. – 312 с.

Рецензенты:

Саурина О.С. д.м.н., профессор Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, г.Воронеж;

Сущенко А.В., д.м.н., профессор Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.