



УДК 615.11

**ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ФЕКСОФЕНАДИНОМ****THE STUDY OF THE STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES,
ANTI-ALLERGIC GEL WITH FEXOFENADINE****З.Д. Хаджиева¹, В.А. Чумакова², Л.Б. Губанова¹, А.А. Смирных³
Z.D. Khadzhieva¹, V.A. Chumakova², L.B. Gubanova¹, A.A. Smirnykh³**¹Пятигорский медико-фармацевтический институт

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, 11

²Бюджетное учреждение Воронежской области «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств»

Россия, 394051, г. Воронеж, ул. Писателя Маршак, д. 1

³Воронежская государственная инженерная академия

Россия, 394000, г. Воронеж, пр-т Революции, 19

¹Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute

Russia, 357532, Stavropol territory, Pyatigorsk-32, prospect Kalinina, 11

²Budgetary institution of the Voronezh region

«The Voronezh center of quality control and certification of medicines»

Russia, 394051, Voronezh, St. Writer Marshak, 1

³Voronezh State University of engineering technologies

Russia, 394000, Voronezh, PR-t Revolutions

E-mail: zara-farm@mail.ru, v.chumakova@yandex.ru

Ключевые слова: фексофенадин, мазевые основы, гели, структурно-механические свойства, реология.
Key words: Fexofenadine, ointment bases, gels, structural and mechanical properties, rheology.

Аннотация. 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.

Resume. 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.

Введение

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 [Рогачёв И. О. и др. 2011]. 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 вязкопластичного 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 [Рогачёв И. О. и др. 2011, Хаджиева З.Д., Тигирёва З.Б. 2010].



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

Цель

Целью работы является изучение 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
Table. 1

Составы исследуемых образцов геля фексофенадина
Structures of the studied samples of gel of a feksofenadin

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	до 100.0		до 100.0	

Изучение структурно-механических характеристик данных образцов проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством в режиме CR, при котором контролируется скорость сдвига [Хаджиева З.Д. и др. 2010].

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:

$$\tau = Z \times d$$

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

$$\eta = \frac{\tau}{D\tau}$$

где η – динамическая вязкость, Па·с; τ – касательное напряжение, Н/м²; D τ – 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 [Аркуша А.А. 1982]. 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).

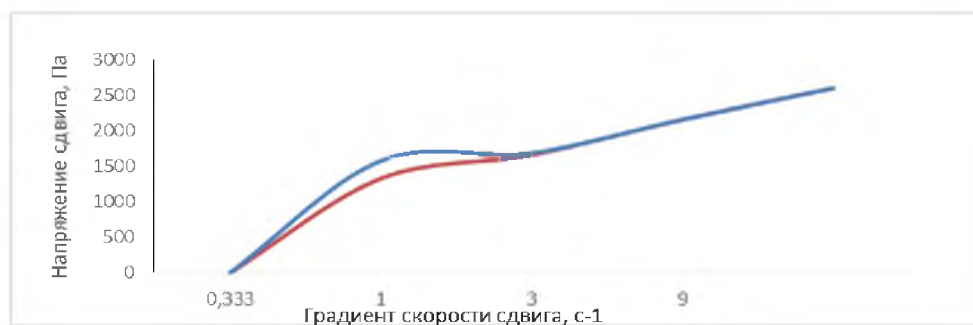


Рис. 1. Реограмма течения образца № 1 ($T=20^{\circ}\text{C}$, время снятия величины напряжения=10мин, среднее время достижения постоянного значения шкалы=15с)

Fig. 1. Reogramma of a current of a sample No. 1 ($T=200\text{C}$, time of removal of size napryazheniya=10min, average time of achievement of constant value shkaly=15s)

"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.

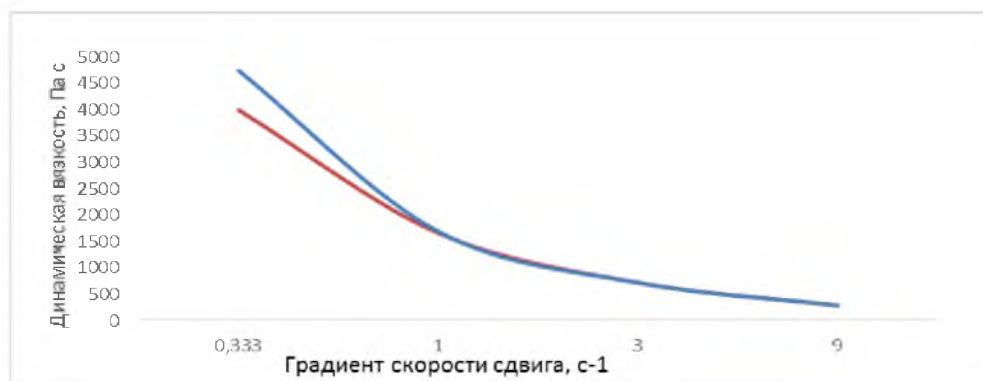


Рис. 2. График зависимости вязкости от градиента скорости сдвига образца № 2 ($T=20^{\circ}\text{C}$, время снятия величины напряжения=10мин, среднее время достижения постоянного значения шкалы=15с)

Fig.2. Schedule of dependence of viscosity on a gradient of speed of shift of a sample No. 2 ($T=200\text{C}$, time of removal of size of tension=10min, average time of achievement of constant value shkaly=15s)

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 (табл. 2).

Таблица 2
Table. 2

Степень восстановления образцов Extent of restoration of samples

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 его реологических свойств в процессе длительного хранения [Шрамм Г. 2003].

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. Данные представленные на рисунке 3.

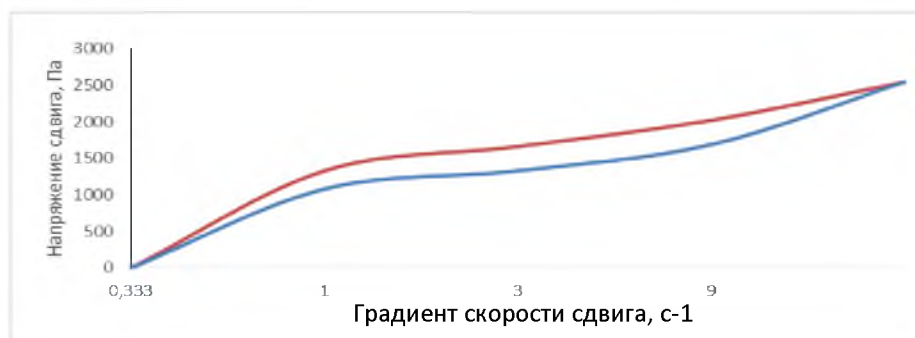


Рис. 3. Реограмма течения геля-плацебо образца № 2 ($T=20^{\circ}\text{C}$, время снятия величины напряжения, среднее время достижения постоянного значения шкалы=15с)

Fig. 3. Rheogram of a current of gel-placebo of a sample No. 2 ($T=20^{\circ}\text{C}$, time of removal of size of tension, average time of achievement of constant value of a scale=15s)

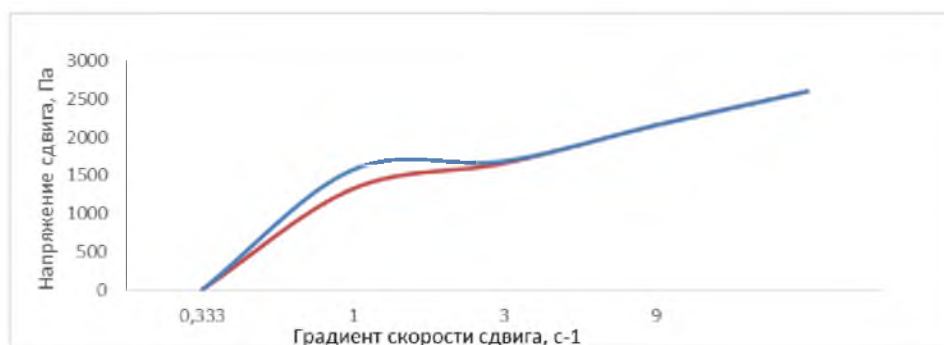


Рис. 4. Реограмма течения образца № 2 ($T=20^{\circ}\text{C}$, время снятия величины напряжения, среднее время достижения постоянного значения шкалы=15с)

Fig. 4. Rheogram of a current of a sample No. 2 ($T=20^{\circ}\text{C}$, time of removal of size of tension, average time of achievement of constant value of a scale=15s)

Заклучение

По результатам реологических исследований мягких лекарственных форм фексофенадина 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 основными компонентами образца № 2 (карбопол, глицерин, фексофенадин), повышающих устойчивость и стабильность структуры.

Список литературы References

- Аркуша А.А. 1982. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. канд. фармац. наук: 15.00.01. Харьков. 23 с.
 Arkusha A.A. 1982. Issledovanie strukturno-mehnicheskikh svojstv mazej s cel'ju opredelenija optimuma konsistencii: avtoref. dis. kand. farmac. nauk: 15.00.01. Har'kov. 23 s (in Russian).
 Шрамм Г. 2003. Основы практической реологии и реометрии. Пер.с англ. И.А. Лавыгина; Под ред. В.Г. Куличихина – М.:Колос. 312 с.
 Shramm G. 2003. Osnovy prakticheskoy reologii i reometrii. Per.s angl. I.A. Lavygina; Pod red. V.G. Kulichi-hina – М.:Kolos. 312 s (in Russian).



Рогачёв И. О. и др. 2011. Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина. Т.13 №3.с.092-094.

Rogachjov I. O. i dr. 2011. Sravnitel'nye issledovanija strukturno-mehanicheskikh harakteristik intra-nazal'nyh m'jagkih lekarstvennyh form nimodipina. T.13. №.s.092-094 (in Russian).

Хаджиева З.Д. и др. 2010. Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олеогеля. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 22. №12-2. 58-61.

Hadzhieva Z.D. i dr. 2010. Opredelenie reologicheskikh pokazatelej i sozdanie tehnologicheskoy shemy proizvodstva oleogelja. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. T. 22. №12-2. 58-61 (in Russian).

Хаджиева З.Д., Тигирёва З.Б. 2010. Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопического дерматита. Фундаментальные исследования. №11. 155-158.

Hadzhieva Z.D., Tigirjova Z.B. 2010. Issledovanija po vyboru optimal'noj mazevoj osnovy naruzhnoj lekarstvennoj formy dlja lechenija atopicheskogo dermatita. Fundamental'nye issledovanija. №11. 155-158 (in Russian).