



Л. К. Кучина, С. А. Гладышева, И. А. Пухальская

Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с дилтиаземом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: дилтиазем, суппозитории, температура процесса, тиксотропность, «механическая стабильность».

Использование альтернативных путей всасывания дилтиазема, в частности ректального, позволит повысить его биодоступность и эффективность. С целью исследования влияния температуры технологического процесса производства суппозиторий дилтиазема на структурно-механические свойства ректальной лекарственной формы изучены реологические характеристики суппозиторной массы с дилтиаземом на заводской жировой основе с добавлением 2% моноглицеридов дистиллированных. Установлено, что температура проведения технологических операций гомогенизации и разлива суппозиторий составляет 50–55°C и является оптимальной, обеспечивая необходимую текучесть суппозиторной массы при равномерном распределении в ней действующих и вспомогательных веществ.

Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв із дилтіаземом

Л. К. Кучина, С. А. Гладышева, І. О. Пухальська

Використання альтернативних шляхів усмоктування дилтіазему, зокрема ректального, дає можливість підвищити його біодоступність та ефективність. З метою дослідження впливу температури технологічного процесу виробництва супозиторіїв дилтіазему на структурно-механічні властивості ректальної лікарської форми вивчені реологічні характеристики супозиторної маси з дилтіаземом на заводській жировій основі з додаванням 2% моногліцеридів дистильованих. Встановили, що температура технологічних операцій гомогенізації та розливу супозиторіїв становить 50–55°C та є оптимальною, забезпечуючи необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих і допоміжних речовин.

Ключові слова: дилтіазем, супозиторії, температура процесу, тиксотропність, «механічна стабільність».

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 41–44

The study of structural-mechanical properties of diltiazem suppositories

L. K. Kuchina, S. A. Gladysheva, I. A. Puchalskaya

Using alternative ways of diltiazem absorption, in particular, rectal, will allow to improve its bioavailability and efficiency.

Aim. To study the structural-mechanical properties of diltiazem suppositories.

Methods and results. For the investigation of the influence of temperature of suppository manufacturing technological process on the structural-mechanical properties of diltiazem rectal dosage rheological properties of the suppository mass with diltiazem on the factory fat base with 2% of distilled monoglycerides has been studied.

Conclusion. It has been determined that temperature 50-55°C for the technological operations of homogenization and pouring suppositories is optimal and necessary fluidity of the suppository mass with even distribution of active substances and excipients is provided.

Key words: Diltiazem, Suppositories, Transition Temperature, Rheology, «Mechanical Phenomena».

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 41–44

Применение для лечения артериальной гипертензии ректального пути введения препаратов, приводящих к уменьшению артериального давления, позволяет за счет специфики всасывания лекарственных веществ в прямой кишке снизить дозу приёма и, соответственно, избежать возникновения нежелательных побочных реакций, а также повысить биологическую доступность антигипертензивных средств [1]. Препараты – блокаторы кальциевых каналов на протяжении продолжительного времени используются для терапии эссенциальной и хронической гипертензии. Одним из эффективных лекарственных веществ данной группы является дилтиазем, снижающий не только системное артериальное давление, но и потребность миокарда в кислороде и улучшающий коронарный кровоток [2,3].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании физико-химических, биофармацевтических и микро-

биологических исследований предложена ректальная лекарственная форма дилтиазема – суппозитории, содержащие 0,1 г лекарственного вещества на липофильной основе (заводская жировая основа) с добавлением 2% поверхностно-активных веществ (моноглицеридов дистиллированных) [4,5].

Консистентные свойства суппозиторных масс оказывают непосредственное влияние на технологические параметры процесса изготовления ректальных лекарственных форм. При этом температурный фактор для суппозиторий на липофильных основах является определяющим для начала высвобождения, всасывания лекарственных веществ и степени их биологической доступности [6,7].

Цель работы

Изучение структурно-механических свойств ректальной лекарственной формы дилтиазема в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозиторий.

Материалы и методы исследования

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с дилтиаземом на заводской жировой основе (жир гидрогенизированный – 60%; парафин – 10%; масло какао – 30%) с добавлением 2% моноглицеридов дистиллированных проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37°C и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы [8].

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при соответствующих температурах. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при двенадцати последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структуры изучаемой системы проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 мин, после чего, остановив вращение прибора на 10 мин, регистрируя показания индикатора на каждой из двенадцати скоростей сдвига при их уменьшении. На основании результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем [9].

О степени разрешения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», которую вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [10].

Результаты и их обсуждение

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с дилтиаземом на заводской жировой основе с 2% содержанием моноглицеридов дистиллированных при температуре 37°C представлены в таблице 1.

Они свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку её предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Реограмма течения суппозиторной массы с дилтиаземом при температуре 37°C представлена на рис. 1.

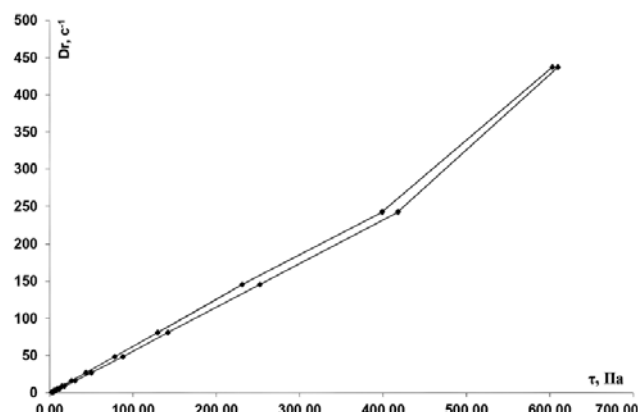


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе при температуре 37°C.

Анализ реограммы показывает: 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. Значение «механической стабильности» суппозитория составляет 1,1, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиции, которые обеспечили восстановление ее структуры после механических воздействий во время технологического процесса и равномерное распределения биологически активного вещества в лекарственной форме.

Последующими исследованиями реологических свойств суппозиторной массы с дилтиаземом на заводской жировой основе с добавлением 2% моноглицеридов дистиллированных при 50°C выявлено, что

Таблица 1

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе при температуре 37°C

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
3	4,28	4,28	1312	603,06	1,38
5,4	5,50	3,06	729	398,98	1,44
9	7,33	2,44	437,4	230,96	1,58
16,2	11,61	2,15	243	129,53	1,60
27	17,72	1,97	145,8	78,21	1,61
48,6	30,55	1,89	81	43,38	1,61
81	50,10	1,86	48,6	26,27	1,62
145,8	87,98	1,81	27	14,66	1,63
243	141,75	1,75	16,2	9,17	1,70
437,4	252,34	1,73	9	5,50	1,83
729	417,92	1,72	5,4	3,67	2,04
1312	609,78	1,39	3	2,44	2,44

Таблица 2

Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе при температуре 50°C

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
3	4,28	4,28	1312	398,37	0,91
5,4	5,50	3,06	729	222,40	0,92
9	7,33	2,44	437,4	138,09	0,95
16,2	11,61	2,15	243	81,87	1,01
27	18,33	2,04	145,8	50,10	1,03
48,6	20,77	1,28	81	30,55	1,13
81	33,61	1,24	48,6	18,94	1,17
145,8	53,77	1,11	27	13,44	1,49
243	87,98	1,09	16,2	8,55	1,58
437,4	143,59	0,98	9	6,72	2,24
729	229,74	0,95	5,4	4,89	2,72
1312	411,81	0,94	3	3,67	3,67

хоть она разжижается при данной температуре, но еще сохраняет свойства структурированных систем. Об этом свидетельствует образование на реограмме течения массы (рис. 2) восходящей и нисходящей ветвями «петли гистерезиса», хотя и незначительно меньшей площади, чем у реограммы композиции при температуре 37°C. Доминирование тиксотропных свойств в изучаемой суппозиторной массе подтверждает и рассчитанное незначительное значение «механической стабильности» композиции, составляющее 1,36.

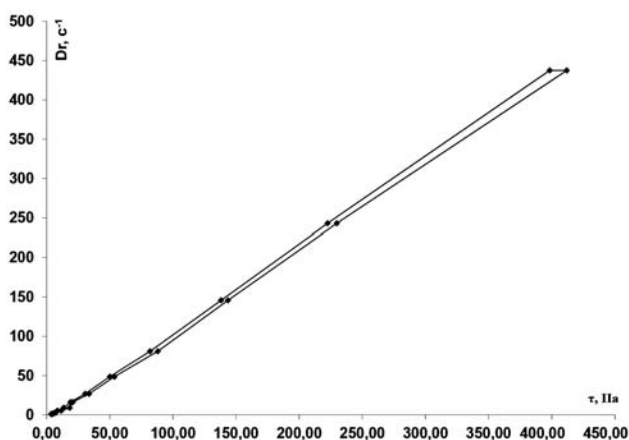


Рис. 2. Реограмма течения суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе при температуре 50°C.

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе при температуре 50°C представлены в таблице 2.

Реограмма течения суппозиторной массы с дилтиаземом при температуре 50°C представлена на рис. 2.

Выявленные тиксотропные свойства суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе при температуре 50°C указывают на его равномерное распределение в суппозиторной композиции.

Выводы

1. Проведено изучение консистентных свойств суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной основе масла какао с добавлением 2% моноглицеридов, дистиллированных при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так при применении и длительном хранении.

2. Выявлено, что повышение температуры суппозиторной массы до 50°C не приводит к существенному изменению её структурно-механических свойств и превращения в ньютоновскую систему.

3. С учётом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозиториев с дилтиаземом на липофильной основе (процессы смешивания, гомогенизация, розлива в формы) в пределах 50–55°C создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

Список литературы

1. О целесообразности использования трансмукозных мягких лекарственных форм в фармакотерапевтической коррекции артериальной гипертензии / А.П. Лисянская, Фади Ал Зедан, Алмохамад Жумаа Абдуллах и др. // Фармація України. Погляд у майбутнє : мат. VII Національного з'їзду фармацевтів України. – Харків, 2010. – Т. 1. – С. 509.
2. Косарев В.В. Антагонисты кальция: клинико-фармакологические подходы при артериальной гипертензии / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Русский медицинский журнал. – 2010. – №10. – С. 652–657.
3. Мясоедова С.Е. Дилтиазем: место в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / С.Е. Мясоедова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – №3. – С. 11–16.
4. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв / Л.К. Кучина, В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, І.А. Бірюк // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №1. – С. 15–19.

5. Кучина Л.К. Биофармацевтические исследования мягкой ректальной лекарственной формы дилтиазема / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: Мат. IV міжнарод. наук.-практ. конф. – Харків, 2014. – С. 184.
 6. Лисянская А.П. Изучение структурно-механических характеристик суппозиторных масс с эналаприла малеатом / А.П. Лисянская, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: мат. II наук.-практ. конф. з міжн. участ. – Харків, 2011. – С. 112–113.
 7. Фади Ал Зедан. Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с амлодипином / Ал Зедан Фади, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, В.В. Нагорный // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №1(76). – С. 63–66.
 8. Тихонов О.И. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту пилку квіткового / О.И. Тихонов, О.В. Кривов'яз, Т.М. Зубченко // Вісник фармації. – 2010. – №4(64). – С. 3–6.
 9. Нагорная Н.А. Изучение структурно-механических свойств суппозитория с винпоцетином / Н.А. Нагорная, Б.С. Бурлака, С.А. Гладышева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №1(14). – С. 39–42.
 10. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.
- References**
1. Lisyanskaya, A. P., Fadi, Al Zedan, Almokhamad Zhumaа, Abdullakh, Gladyshev, V. V., & Zavadskaya, I. V. (2010) *O celesoobraznosti ispol'zovaniya transmukoznykh myagkikh lekarstvennykh form v farmakoterapevticheskoy korrektsii arterial'noj gipertenzii* [About expedience of the use of transmucoses of soft medicinal forms in the pharmacotherapeutic correction of hyperpiesis]. *Farmatsiia Ukrainy. Pohliad u maibutnie* Proceedings of the 8th National Congress of Pharmacists of Ukraine, (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
 2. Kosarev, V. V., & Babanov, S. A. (2010). Antagonisty kal'ciya: kliniko-farmakologicheskie podkhody pri arterial'noj gipertenzii [Calcium antagonists: clinical and pharmacological approaches to hypertension]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 10, 652–657. [in Russian].
 3. Myasoedova, S. E. (2014). Diltiazem: mesto v sovremennoj terapii serdechno-sosudistykh zabolevanij [Diltiazem: a place in the modern treatment of cardiovascular diseases]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, 3, 11–16. [in Russian].
 4. Kuchyna, L. K., Hladyshev, V. V., Kechyn, I. L., Biriuk, I. A. (2015). Vyvchennia vplyvu kontsentratsii poverkhnevo-aktyvnykh rehovyn na vyvlnennia dyltiazemu z rektalnykh supozytoryiv [Study of concentration of surfactants on the release of diltiazem rectal suppositories]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 15–19. [in Ukrainian].
 5. Kuchyna, L. K., & Hladysheva, S. A. (2014) Biofarmacevticheskie issledovaniya myagkoj rektal'noj lekarstvennoj formy diltiazema [Biopharmaceutical researches of soft rectal medicinal form of diltiazem]. *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnologii i biotekhnologii* Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference, (p 184). Kharkiv. [in Ukrainian].
 6. Lisyanskaya, A. P., Gladyshev, V. V., & Burlaka, B. S. (2011). Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik suppozitornykh mass s enalapriila maleatom [Study of structurally-mechanical descriptions of the suppositories masses with enalapriila maleat]. *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnologii*. Proceedings of the 2nd Scientific and Practical Conference, (p. 112–113). Kharkiv. [in Ukrainian].
 7. Fadi, Al Zedan, Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Nagornyj, V. V. (2013). Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh svoistv suppozitoriev s amlodipinom [Study of structural and mechanical properties of suppositories amlodipine]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1, 63–66. [in Ukrainian].
 8. Tykhonov, O. I., Kryvoviaz, O. V., Zubchenko, T. M. (2010). Vyvchennia strukturno-mekhanichnykh vlastyvostei supozytoryiv z vmistom fenolnoho hidrofobnoho preparatu propolisu ta lipofilnoho ekstraktu pylku kvitkovoho [The study of structural and mechanical properties of suppositories containing phenolic hydrophobic preparation of propolis and flower pollen extract lipophilic]. *Visnyk farmatsii*, 4, 3–6. [in Ukrainian].
 9. Nagornaya, N. A., Burlaka, B. S., & Gladysheva, S. A. (2014). Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh svoistv suppozitoriev s vinpotsetinom [The study of the structural and mechanical properties of the suppositories vinpocetine]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 39–42. [in Ukrainian].
 10. Tencova, A. I., & Greckij, V. M. (1980). *Sovremennye aspekty issledovaniya i proizvodstva mazej* [Modern aspects of research and production of ointments]. Moscow: Medicina. [in Russian].

Сведения об авторах:

Кучина Л. К., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.
Гладышева С. А., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: gladishevuv@gmail.com.
Пухальская И. А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Кучина Л. К., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.
Гладышева С. А., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, E-mail: gladishevuv@gmail.com.
Пухальська І. О., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Kuchina L. K., Aspirant of the Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.
Gladysheva S. A., Ph.D., Teaching assistant of Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.
E-mail: gladishevuv@gmail.com.
Puchalskaya I. A., Ph.D., Associate professor of Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 03.06.2015 р.