



Ал Нукарі Абдулкарим¹, О. Л. Дроздов¹, Г. П. Лисянська²

Вивчення консистентних властивостей назальної мазі з вазопресиноом

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:
аргінін-вазопресин, мазі,
тиксотропність.

Оцінювання реологічних характеристик є важливим і невіддільним фрагментом досліджень щодо створення м'яких назальних фармакотерапевтичних засобів.

Мета роботи – вивчення консистентних властивостей розробленої назальної мазевої композиції із синтетичним аналогом вазопресину – аргінін-вазопресиноом для терапії когнітивних наслідків цереброваскулярної патології.

Матеріали та методи. Вивчення структурно-механічних характеристик назальної мазі, що містить 0,000005% аргінін-вазопресину на вазелін-ланолін-парафіновій основі, здійснили за допомогою ротаційного вискозиметра «Реотест-2» із циліндричним пристроєм.

Результати. Аналіз реограми показує, що відбувається утворення по висхідній і низхідній її гілках так званої «петлі гістерезису», що переконливо доводить наявність у структурі гелю коагуляційних зв'язків, котрі відновлюються після руйнування. Значення «механічної стабільності» гелю становить 2,56, це також підтверджує домінуючі тиксотропні властивості композиції, що дає змогу забезпечувати повне відновлення її структури після докладених напруг.

Висновки. Встановили, що консистентні властивості вивченої м'якої назальної лікарської форми аргінін-вазопресину й значення «механічної стабільності» системи (2,56) характеризують її як тиксотропну, що забезпечує відновлення після механічних навантажень, це дає можливість прогнозувати стабільність консистентних властивостей композиції під час тривалого зберігання. Розраховані значення коефіцієнтів динамічного плину інтраназальної лікарської форми аргінін-вазопресину на вазелін-ланолін-парафіновій основі ($Kd_1=28,7\%$; $Kd_2=53,84\%$) кількісно підтверджують задовільний ступінь розподілу системи під час нанесення на слизові оболонки або технологічних операцій виготовлення.

Изучение консистентных свойств назальной мази с вазопресинном

Ал Нукарі Абдулкарим, А. Л. Дроздов, А. П. Лисянська

Оценка реологических характеристик является важным и неотъемлемым фрагментом исследований по созданию мягких назальных фармакотерапевтических средств.

Цель работы – изучение консистентных свойств разработанной назальной мазевої композиції с синтетическим аналогом вазопресина – аргинин-вазопресинном для терапии когнитивных последствий цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы. Изучение структурно-механических характеристик назальной мази, содержащей 0,000005% аргинин-вазопресина на вазелин-ланолин-парафиновой основе проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством.

Результаты. Анализ реограммы показывает, что происходит образование по восходящей и нисходящей её ветвям так называемой «петли гистерезиса», что убедительно доказывает наличие в структуре геля коагуляционных связей, которые восстанавливаются после разрушения. Значение «механической стабильности» геля составляет 2,56, это также подтверждает доминирующие тиксотропные свойства композиции, что позволяет обеспечивать полное обновление её структуры после приложенных усилий.

Выводы. Выявлено, что консистентные свойства изученной мягкой назальной лекарственной формы аргинин-вазопресина и значение «механической стабильности» системы (2,56) характеризуют её как тиксотропную, обеспечивающую восстанавливаемость после механических нагрузок, что позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств композиции при длительном хранении. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения интраназальной лекарственной формы аргинин-вазопресина на вазелин-ланолин-парафиновой основе ($Kd_1=28,7\%$; $Kd_2=53,84\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистые оболочки или технологических операций изготовления.

Ключевые слова: аргинин-вазопресин, мази, тиксотропность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 37–40

The study of consistent properties of the vasopressin nasal dosage form

Al Nukari Abdulkarim, A. L. Drozdov, A. P. Lysyanskaya

Evaluation of consistent properties is an important and integral part of investigations on the creation of semisolid nasal pharmacotherapeutic agents.

The aim of this work is the study of consistent properties of developed nasal semisolid dosage form with synthetic analogue of vasopressin – arginine-vasopressin for the treatment of cognitive consequences of cerebral-vascular pathology.

Materials and methods. The study of structural-mechanical characteristics of nasal ointment with 0.000005% arginine-vasopressin on the vaseline-lanolin-paraffin base was carried out by a rotary viscosimeter «Reotest-2» with cylindrical arrangement. It was established that consistent properties of arginine-vasopressin semisolid dosage form and «mechanical stability» (2.56) describe composition as a thixotropic system which provides with restorability after applying tension and allow to predict stability of consistent properties during a long-term storage. Calculated factors of dynamical flowing of arginine- vasopressin dosage form on the vaseline-lanolin-paraffin base ($Kd_1=28.7\%$; $Kd_2=53.84\%$) quantitatively confirm satisfactory spreading degree of the system during application on the mucous membranes or in manufacturing process.

Conclusions. The studies of consistent properties of nasal ointment with synthetic analogue of vasopressin – arginine-vasopressin 0.000005% on lipophilic basis for treatment of cognitive effects of cerebrovascular disease have been conducted by rotary viscometer «Reotest-2».

It has been established that consistent properties of studied soft nasal dosage form of arginine-vasopressin and «mechanical stability» value of the system (2.56) characterize it as a thixotropic, that assure recovery from mechanical stress, that allows to predict the stability of consistent properties of the composition during prolonged storage.

The calculated values of coefficients of dynamic flow of intranasal dosage form of arginine-vasopressin on vaseline-lanolin-paraffin base ($Kd_1=28.7\%$; $Kd_2=53.84\%$) quantitatively confirm satisfactory level of system distribution during application on mucous membranes or at manufacturing process operations.

Key word: Arginine Vasopressin, Ointments, Thixotropy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 37–40

Однією з проблем лікування когнітивного дефіциту (наприклад, при віковій деменції, порушеннях мозкового кровообігу різного походження, хворобі Альцгеймера тощо) є труднощі використання ноотропних властивостей аргінін-вазопресину (АВП) та його похідних завдяки наявності гормональних (судинозужувальних та антидіуретичних) властивостей [1]. Ця розбіжність вирішується або пошуком пептидів із редукованим впливом на судини, нирки або зміною шляху введення АВП, який зменшує його прояви. У результаті комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних досліджень був розроблений склад назальної мазі для трансмукозного застосування нейропептиду, що вивчали, при якому стабільною залишається його нейротропна активність [2,3].

Лікарська форма містить 0,000005% синтетичного аналога вазопресину – аргінін-вазопресину, стимулюючого відновлення когнітивної функції в постінсультних пацієнтів [4,5]. Назальний спосіб уведення вищевказаного пептиду дає змогу значно знизити швидкість біодеградації та збільшити ступінь біологічної доступності порівняно з його системним введенням.

Структурно-механічні характеристики назальних м'яких лікарських форм роблять помітний вплив на процеси вивільнення та всмоктування лікарських речовин із мазей, кремів, гелів тощо, а також на їхні споживчі властивості [6,7].

У зв'язку з цим оцінювання реологічних характеристик є важливим і невіддільним фрагментом досліджень зі створення м'яких назальних фармакотерапевтичних засобів [8,9].

Мета роботи

Вивчення консистентних властивостей розробленої назальної мажевої композиції з аргінін-вазопресином для терапії когнітивних наслідків цереброваскулярної патології.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення структурно-механічних характеристик назальної мазі, що містить 0,000005% аргінін-вазопресину на вазелін-ланолін-парафіновій основі, здійснили за допомогою ротатійного віскозиметра «Реотест-2» із циліндричним пристроєм. Для встановлення консистентних властивостей системи навішення мажевої композиції поміщали у вимірювальний пристрій і термостатували протягом півгодини при температурі 20 °С. Потім циліндр обертали у вимірювальному пристрої при дванадцяти послідовних швидкостях зрушення, що збільшуються, реєструючи показники індикаторного приладу на кожному ступені. Руйнування структури досліджуваної системи здійснили шляхом обертання циліндра у вимірювальному пристрої на максимальній швидкості протягом 10 хвилин, після чого, зупинивши обертання приладу на 10 хвилин, реєстрували показання індикатора на кожній із дванадцяти швидкостей зрушення при їхньому зменшенні. На підставі результатів розраховували величини граничної напруги зрушення та ефективної в'язкості й будували реограми плинності систем [10].

Про ступінь руйнування структури систем, що досліджували, у процесі незворотних деформацій робили висновок за величиною «механічної стабільності», який вираховували, як відношення межі міцності структури системи до руйнування до величини межі міцності структури після руйнування [11].

Результати та їх обговорення

Результати встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зрушення для назальної ліпофільної мазі, що представлені в таблиці 1, свідчать про наявність структури в її системі, оскільки гранична напруга зрушення композиції під впливом зростаючих сил деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

Значення граничної напруги зсуву та ефективної в'язкості мазі інтраназальної з аргінін-вазопресином 0,000005% на ліпофільній основі

Градiєнт зрушення, Дс ⁻¹	Напруга зрушення (Па)	В'язкість (Па·с)	Градiєнт зрушення, Дс ⁻¹	Напруга зрушення (Па)	В'язкість (Па·с)
0,3333	989,67	2969,00	145,8	4558,48	31,27
0,6	1139,62	1899,37	81	2999,00	37,03
1	1229,59	1229,59	48,6	2249,25	46,28
1,8	1499,50	833,06	27	1739,42	64,42
3	1799,4	599,80	16,2	1379,54	85,16
5,4	2309,23	427,64	9	1079,64	119,96
9	2759,08	306,56	5,4	899,7	166,61
16,2	3388,87	209,19	3	779,74	259,91
27	4018,66	148,84	1,8	719,76	399,87
48,6	5398,20	111,07	1	599,8	599,80
81	6927,69	85,53	0,6	539,82	899,70
145,8	10016,66	68,70	0,3333	479,84	1439,66

Реограма плинуназальної мазі з аргінін-вазопресином 0,000005% представлена на *рисунку 1*.

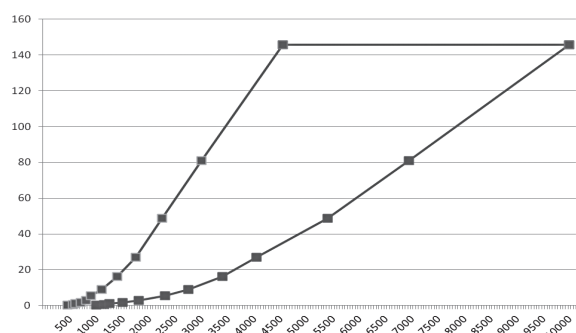


Рис. 1. Реограма мазі інтраназальної з аргінін-вазопресином 0,000005% на ліпофільній основі.

Аналіз реограми показує, що відбувається утворення по висхідній і низхідній її гілках так званої «петлі гістерезису», що переконливо доводить наявність у структурі гелю коагуляційних зв'язків, котрі відновлюються після руйнування. Значення «механічної стабільності» гелю становить 2,56, а це також підтверджує домінуючі тиксотропні властивості композиції, що дають можливість забезпечувати повне відновлення її структури після докладених напруг, які часто виникають у період технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм [10].

Розраховані значення коефіцієнтів динамічного плинуназальної лікарської форми вазопресину ($Kd_1=28,7\%$; $Kd_2=53,84\%$) кількісно підтверджують задовільний ступінь розподілу системи під час нанесення на слизові оболонки порожнини носа або під час технологічних операцій виготовлення.

Висновки

1. За допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» здійснені дослідження консистентних властивостей назальної мазі із синтетичним аналогом вазопресину – аргінін-вазопресином 0,000005% на ліпофільній основі для терапії когнітивних наслідків цереброваскулярної патології.

2. Встановили, що консистентні властивості вивченої м'якої назальної лікарської форми аргінін-вазопресину та значення «механічної стабільності» системи (2,56) характеризують її як тиксотропну, що забезпечує відновлення після механічних навантажень, а це дає змогу прогнозувати стабільність консистентних властивостей композиції під час тривалого зберігання.

3. Розраховані значення коефіцієнтів динамічного плинуназальної лікарської форми аргінін-вазопресину на вазелін-ланолін-парафіновій основі ($Kd_1=28,7\%$; $Kd_2=53,84\%$) кількісно підтверджують задовільний ступінь розподілу системи під час нанесення на слизові оболонки або під час технологічних операцій виготовлення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Дроздов А.Л. Мнестические эффекты пептидов вазопресинового ряда / А.Л. Дроздов. – Днепропетровск : Экономика, 2015. – 402 с.
2. Патент на корисну модель №103417 Україна, МПК А 61 К 38/00. Назальна мазь ноотропної дії / Ал Нукарі Абдулкарім, І.С. Свіргун, А.П. Лисянська, А.М. Рудько, С.А. Мелконян; заявники та патентовласники Ал Нукарі Абдулкарім, І.С. Свіргун, А.П. Лисянська, А.М. Рудько, С.А. Мелконян. – u 201507280; заявл. 20.07.15 ; опубл. 10.12.15 // Бюл. – №23.
3. Патент на корисну модель №103418 Україна, МПК А 61 К 38/00. Назальна мазь ноотропної дії «Мнемастим» / Ал Нукарі Абдулкарім, І.С. Свіргун, А.П. Лисянська, А.М. Рудько; заявники та патентовласники Ал Нукарі Абдулкарім, І.С. Свіргун, А.П. Лисянська, А.М. Рудько. – u201014308 ; заявл. 20.07.15 ; опубл. 10.12.15 // Бюл. – №23.
4. Белокошкова С.Г. Агонист V2-рецепторов вазопресина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных / С.Г. Белокошкова, И.И. Степанов, С.Г. Цикунов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – №4. – С. 40–44.

5. Tsikunov S.G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia / S.G. Tsikunov, S.G. Belokoskova // Spanish J. Psychology. – 2007. – Vol. 10. – №1. – P. 180–190.
 6. Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – №3. – С. 92–94.
 7. Изучение consistentных свойств интраназальной лекарственной формы амлодипина / Ал Зедан Фади, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – №1(70). – С. 55–57.
 8. Бурлака Б.С. Перспективи створення інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів / Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №1. – С. 48–50.
 9. Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №1(11). – С. 69–72.
 10. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия : дис. на соискание ученой степени д.фарм.н. : 15.00.01 / В.В. Гладышев. – Запорожье, 1997. – 363 с.
 11. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М. : Медицина, 1980. – 191 с.
- References**
1. Drozdov, A. L. (2015) *Mnesticheskie e'ffekty peptidov vazopressinonovo ryada [Amnesic effects of peptides of the vasopressin series]*. Dnepropetrovsk: Ekonomikas. [in Ukrainian].
 2. Al Nukari, Abdulkarim, Svirhun, I. S., Lysianska, A. P., Rudko, A. M., & Melkonian, S. A. (2015) (patentee) Patent na korysnu model №103417 Ukraina, MPK A 61 K 38/00. Nazalna maz nootropnoi dii u 201507280; zayavl. 20.07.15; opubl. 10.12.15 [The patent for utility model №103417 Ukraine, IPC A 61 K 38/00. Nasal ointment of neuroprotective action. u 201507280; 7/20/15 stated; posted 10/12/15]. *Biuletyn*, 23. [in Ukrainian].
 3. Al Nukari, Abdulkarim, Svirhun, I. S., Lysianska, A. P., & Rudko, A. M. (2015) (patentee) Patent na korysnu model №103418 Ukraina, MPK A 61 K 38/00. Nazalna maz nootropnoi dii «Mnemastym». – u201014308; zaiavl. 20.07.15; opubl. 10.12.15 [The patent for utility model №103418 Ukraine, IPC A 61 K 38/00. Nasal ointment of neuroprotective action «Mnemastym»]. *Biuletyn*, 23. [in Ukrainian].
 4. Belokoskova, S. G., Stepanov, I. I., & Tsikunov, S. G. (2012) Agonist V2-receptorov vazopressina reducivuet depressivnye rasstrojstva u postinsul'tnykh bol'nykh [Agonist of V2 vasopressin receptor reduces depressive disorders in post-stroke patients]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskikh nauk*, 4, 40–44. [in Russian].
 5. Tsikunov, S. G., & Belokoskova, S. G. (2007) Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia. *Spanish J. Psychology*, 10(1), 180–190. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1138741600006442>.
 6. Rogachev, I. O., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechin, I. L. (2011) Sravnitelnye issledovaniya strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik intranazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form nimodipina [Comparative study of the structural - mechanical characteristics of the intranasal formulations of nimodipine soft]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(3), 92–94. [in Ukrainian].
 7. Al Zedan Fadi, V. V. Gladyshev, B. S., & Burlaka, I. A. (2012) Biryuk izuchenie konsistentnykh svojstv intranazal'noj lekarstvennoj formy amlopidina [Study of consistency properties intranasal formulation of amlodipine]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1(70), 55–57. [in Ukrainian].
 8. Burlaka, B. S. (2015) Perspektivy stvorennia intranazalnogo likarskoho zasobu na osnovi pryrodnoi syrovyny dlia kompleksnoi terapii alerhichnykh rynitiv [The Prospects of intranasal drug based on natural raw materials for the complex therapy of allergic rhinitis]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 48–50. [in Ukrainian].
 9. Gladyshev, V. V., Kuchina, G. K., Burlaka, B. S., & Biryuk, I. A. (2013) Issledovanie reologicheskikh svojstv myagkoj nazal'noj lekarstvennoj formy diltiazema [Research on the Rheological properties of the soft nasal dosage form of diltiazem]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 11, 69–72. [in Ukrainian].
 10. Gladyshev, V. V. (1997) *Teoreticheskoe i e'ksperimental'noe obosnovanie sozdaniya myagkikh lekarstvennykh form antimikoticheskogo dejstviya*. (Dis... dokt. farm. nauk). [Theoretical and experimental study on the development of soft medicinal forms antimycotic action Dis. Dr. of farm. sci.]. Zaporozh'ye. [in Ukrainian].
 11. Tencova, A. I., & Gretsikij, V. M. (1980) *Sovremennye aspekty issledovaniya i proizvodstva mazej* [Modern aspects of exploration and production of ointments]. Moscow: Medicina.

Відомості про авторів:

Ал Нукарі Абдулкарім, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України.
Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, директор НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України.

Лисянська Г. П., канд. фарм. наук, асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, E-mail: gladishevsv@gmail.com.

Сведения об авторах:

Ал Нукарі Абдулкарім, аспірант, НИИ медико-биологических проблем, ГЗ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Дроздов А. Л., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ медико-биологических проблем, ГЗ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Лисянская А. П., канд. фарм. наук, ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: gladishevsv@gmail.com.

Information about authors:

Al Nukari Abdulkarim, Aspirant, Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the «Dnipropetrovsk medical academy», Ministry of health of Ukraine.

Drozdov O. L., Dr. hab., Professor, Director of Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the «Dnipropetrovsk medical academy», Ministry of health of Ukraine.

Lisyanskaya H. P., Ph. D., Teaching Assistant, The Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: gladishevsv@gmail.com.

Надійшла в редакцію 7.06.2016 р.