

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТАУРИНОМ И РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

М. А. Огай¹, А. А. Смирных², Э. Ф. Степанова³, Н. А. Великанова¹, М. А. Веретенникова¹

¹ Воронежский государственный университет,

² Воронежская государственная технологическая академия,

³ Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 21.04.2010 г.

Аннотация. Были разработаны трансдермальные пластыри и фитогели, содержащие в своем составе таурин и растительные извлечения, оказывающие профилактический и терапевтический эффекты при лечении метаболического синдрома и его осложнений. Исследованы структурно-механические свойства данных лекарственных форм. Полученные данные свидетельствуют о том, что трансдермальные пластыри способны хорошо удерживаться на поверхности кожи, дозированно высвобождать действующее вещество, а фитогели — достаточно стабильные и пластичные составы, намазывающиеся на кожу, выдавливающиеся из туб и обеспечивающие необходимую стабильность системы в процессе технологических операций.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, таурин, растительные извлечения, трансдермальные пластыри, фитогели, технология, структурно-механические свойства, тиксотропия.

Abstract. Have been developed transdermal plasters and the phytogels containing in the structure taurine and vegetative extracts, rendering preventive and therapeutic effects at treatment of a metabolic syndrome and its complications. Structural and mechanical properties of the given medicinal forms are investigated. The obtained data testifies that transdermal plasters are capable to be kept well on a skin surface, is dosed out liberating operating substance, and phytogels are capable to be enough stable and plastic, to be smeared on a skin, to be squeezed out from tubas and to provide necessary stability of system in the course of technological operations.

Keywords: metabolic syndrome, diabetes, taurine, vegetative extracts, transdermal plasters, phytogels, technology, structurally-mechanical properties, thixotropy.

Разработка состава новых лекарственных форм, обеспечивающих комплексное лечение метаболического синдрома и его осложнений («диабетическая стопа») является актуальной проблемой.

Среди различных систем доставки лекарственных веществ перспективными являются трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Трансдермальные пластыри — лекарственные формы, предназначенные для непрерывной контролируемой подачи содержащихся в них лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заранее заданной скоростью [4, 5]. Таурин, являясь мембраностабилизирующим средством, способствует укреплению клеточных мембран, нормализации их фосфолипидного состава, а также обмена липидов [5]. Эти эффекты позволяют компенсировать недостатки применяемых лекарственных средств при лечении патологий,

сопровождающихся нарушением метаболизма липидных соединений в клетке. К наиболее часто встречающейся патологии такого типа относится сахарный диабет. При сахарном диабете II типа таурин способствует снижению уровня глюкозы в крови, триглицеридов, в меньшей степени холестерина, уменьшению атерогенности липидов плазмы [2].

Разработка гелей на основе лекарственного растительного сырья, также является перспективным направлением, особенно если вопрос касается комплексного лечения метаболического синдрома.

Нами были разработаны и исследованы три состава трансдермальных пластырей с таурином и два фитогеля.

В процессе изготовления ТТС и фитогелей необходимо исследование их реологических характеристик. Структурно-механические свойства, в частности вязкость и предельное напряжение сдвига являются факторами, влияющими на скорость диффузии лекарственного вещества [1]. Исследование перечисленных показателей были проведены

© Огай М. А., Смирных А. А., Степанова Э. Ф., Великанова Н. А., Веретенникова М. А., 2010

на структурном ротационном вискозиметре «Реотест-2».

Рассчитаны такие показатели как напряжение сдвига (τ , Па), динамическая вязкость (η , Па·с) и скорость сдвига (D , с⁻¹).

Целью настоящей работы являлось реологическое исследование разработанных лекарственных форм следующих составов: ТТС 1 — таурин, ПЭГ-400, ПВП К-30, спирт этиловый 95%, вода, диметилсульфоксид (ДМСО); ТТС 2 — таурин, ПЭГ-400, ПВП К-30, натрия бензоат, вода, ДМСО; ТТС 3 — таурин, ПЭГ-400, ПВП К-30, спирт этиловый 95%, вода, глицерин, ДМСО. Фитогель-1: спиртовое извлечение зверобоя, настойка прополиса, облепиховое масло, в качестве основы — сплав ПЭГ-400 и ПЭГ-1500. Фитогель-2: спиртовое извлечение эхинацеи, лавра, донника и солодки, а также сок алоэ и индивидуальный препарат — таурин; основа — сплав ПЭГ-400 и ПЭГ-1500.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для подтверждения технологичности выбранных составов проводили сравнительное определение пластично — вязко-упругих свойств ТТС 1, 2, 3 и фитогелей 1, 2 на ротационном вискозиметре «Rheotest — II» — структурном ротационном вискозиметре, который подходит для проведения

глубоких реологических исследований над неньютоновскими жидкостями [3]. Им можно измерить следующие аномалии текучести: структурную вязкость, дилатацию, пластичность, (предел текучести), тиксотропию, реопексию.

Алгоритм определения и расчета величины эффективной динамической вязкости соответствует общепринятым методикам [6].

Были получены зависимости значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости ТТС 1,2,3 и фитогелей 1, 2. (рис. 1—3).

Для пластырной массы «восходящая» (верхняя) и «нисходящая» (нижняя) кривые имеют схожий характер (рис. 1—3). По величине сдвига их структура разрушается незначительно, в этом случае напряжение сдвига минимально. С увеличением градиента скорости сдвига разрушение внутренней структуры вещества начинает преобладать над восстановлением, и внутреннее напряжение уменьшается. При высоких значениях градиента скорости сдвига структура пластырной массы полностью разрушается и система начинает течь, что характеризуется линейной зависимостью между скоростью сдвига и напряжением. В этот момент наступает истинное пластичное течение [6]. При высоких значениях градиента скоростей сдвига «нисходящая» кривая течения совпадает с «восходящей»

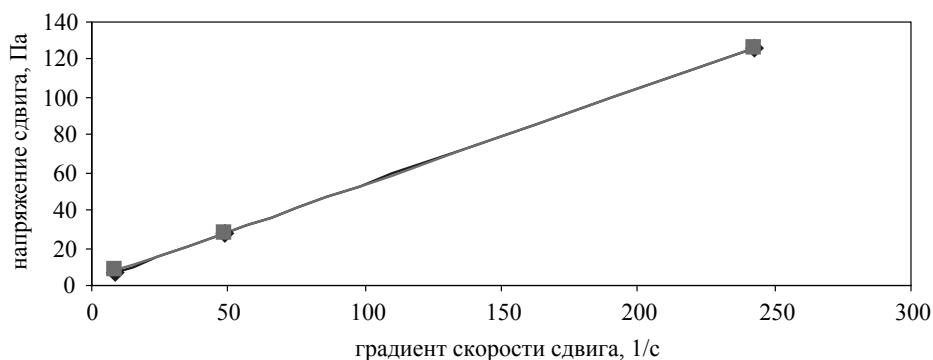


Рис. 1. Кривая зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига пластырной массы ТТС 1



Рис. 2. Кривая зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига пластырной массы ТТС 2

кривой. Участок совпадения «восходящей» и «нисходящей» кривой соответствует условиям полного разрушения структуры, когда пластырная масса ведет себя как классическая неньютоновская жидкость.

При снижении величины напряжения сдвига структура основы начинает восстанавливаться, и «нисходящая» кривая течения как бы повторяет, «восходящую» кривую, образуя петлю гистерезиса, характерную для тиксотропных систем. Отличие между кривыми объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры основы под влиянием приложенного напряжения [6].

Ниже приведены кривые зависимости вязкости от градиента скорости сдвига пластырных масс ТТС при установившейся нагрузке (рис. 4—6).

На рис. 7—10 представлены кривые зависимости напряжения сдвига и вязкости от градиента скорости сдвига фитогелей 1 и 2.

Фитогели так же обладают упругостью, которая проявляется в том, что при вращении вала в структуре фитогеля образуются нормальные силы, превышающие центробежные, что приводит к вытягиванию элементов объема среды вверх по валу [6].

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что разработанные фитогели являются тиксотропными системами.



Рис. 3. Кривая зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига пластырной массы ТТС 3

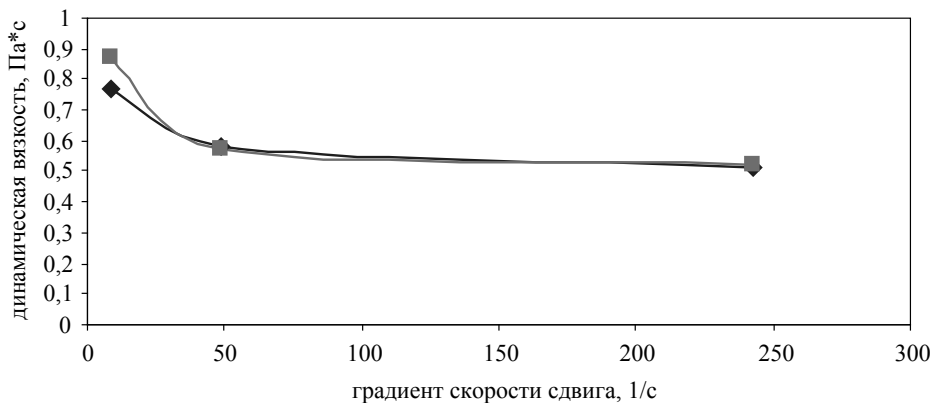


Рис. 4. Кривая зависимости вязкости пластырной массы ТТС 1

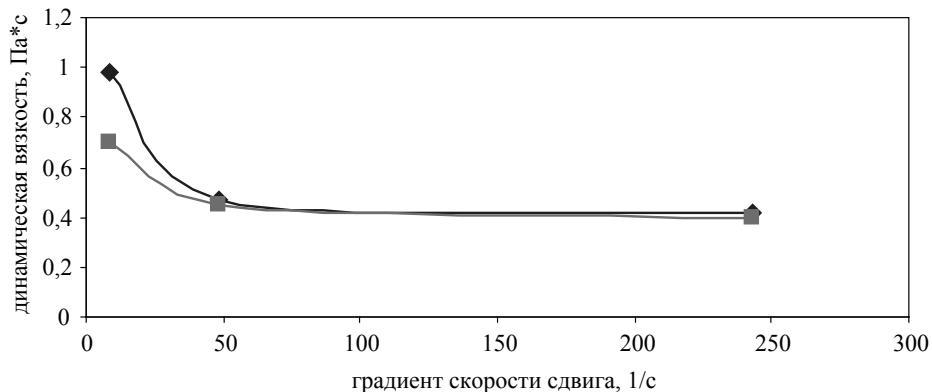


Рис. 5. Кривая зависимости вязкости пластырной массы ТТС 2

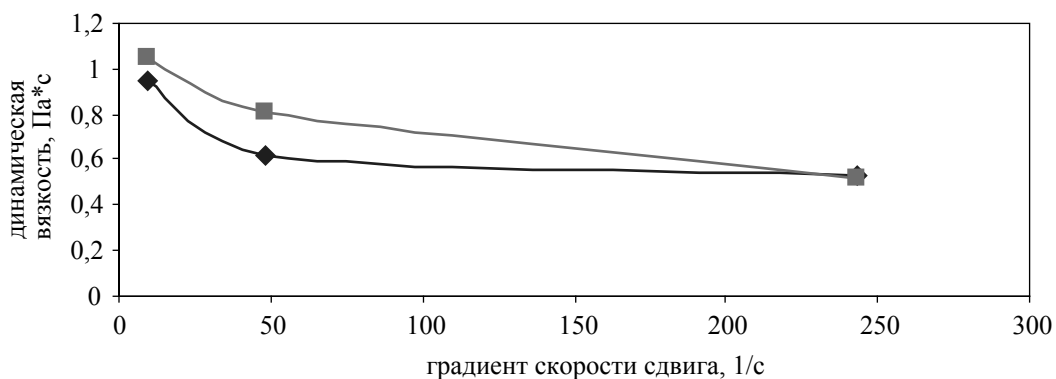


Рис. 6. Кривая зависимости вязкости пластырной массы ТТС 3

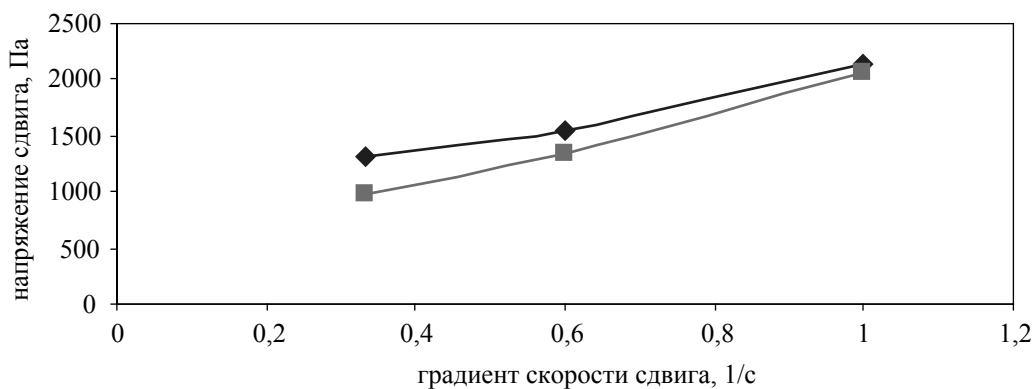


Рис. 7. Кривая зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига фитогеля 1

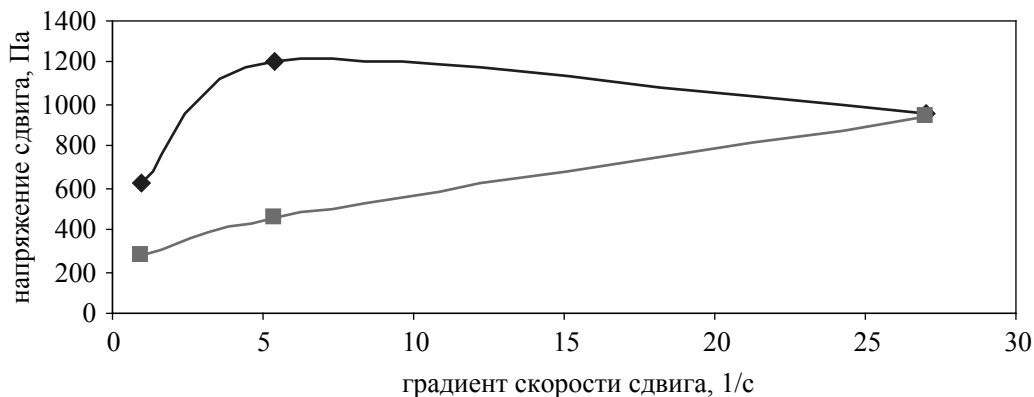


Рис. 8. Кривая зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига фитогеля 2

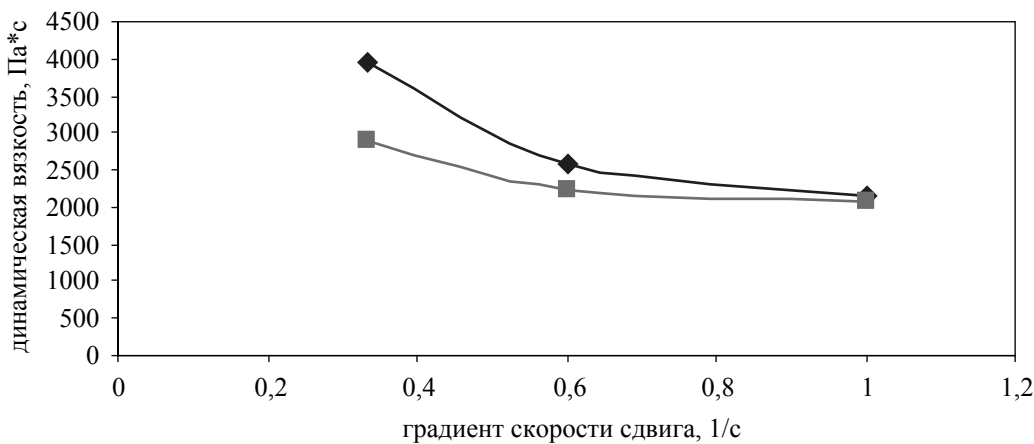


Рис. 9. Кривая зависимости вязкости фитогеля 1

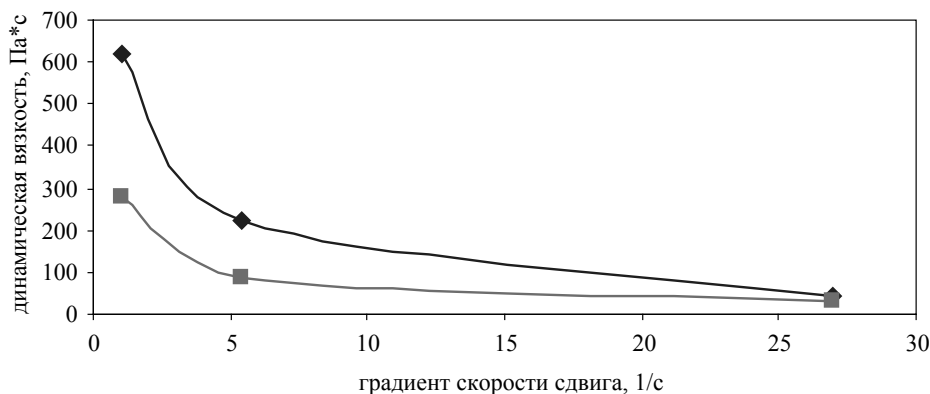


Рис. 10. Кривая зависимости вязкости фитогеля 2

Таким образом, разработанные ТТС хорошо удерживаются на поверхности кожи, дозированно высвобождая действующее вещество, фитогели достаточно стабильные и пластичные составы, способные намазываться на кожу, выдавливаясь из туб и обеспечивать необходимую стабильность системы в процессе технологических операций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мизина П. Г., Быков В. А., Настина Ю. И., Фоменко Е. А. Введение лекарственных веществ через кожу — достижения и перспективы (обзор). // Вестн. ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация. — 2004. — №1. — С.176—183.
2. Морозов Ю. А. Конструирование и биофармацевтические исследования трансдермального пластыря гипополипидемического действия с дипромонием / Ю. А. Морозов // *Фундаментальные исследования*. —

2006. — № 10. — С. 88—90.

3. Пат. 2054936 РФ, 6А 61К31/185. Мембраностабилизирующее средство для лечения больных с инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом / Е. П. Елизарова, Т. Ю. Мизина, Л. В. Недосугова, М. И. Балаболкин, Л. И. Митькина, Ц. Р. Орлова, В. И. Петров (РФ). — №94012067/14; заявл. 07.04.1994; опубл. 27.02.1996.

4. Трансдермальные лекарственные формы (Обзор) / К. О. Бухникашвили [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* — 1992. — Т. 26, № 9—10. — С. 46—51.

5. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (Обзор) / А. Е. Васильев [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* — 2001. — Т 35, № 11. — С. 29—42.

6. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии: пер. с англ. / Г. Шрамм. — М.: КолосС, 2003. — 312 с.

Огай Марина Алексеевна — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет; тел.: (980) 5119655, e-mail marinfarm@yandex.ru

Смирных Александр Александрович — доцент кафедры процессы и аппараты химических и пищевых производств, Воронежская государственная технологическая академия; тел.: (4732) 553554, e-mail: aas_07@mail.ru

Степанова Элеонора Федоровна — профессор кафедры технологии лекарств, Пятигорская государственная фармацевтическая академия; тел.: (7933) 391937, e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Великанова Нина Алексеевна — студентка 4 курса фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет; тел.: (920) 4125352

Веретенникова Мария Александровна — студентка 5 курса фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет; тел.: (906) 6805418, e-mail: magos_ultra@mail.ru

Ogai Marina A. — senior lecturer of chair pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, the candidate of pharmaceutical sciences, Voronezh State University; tel.: (980) 4519655, e-mail: marinfarm@yandex.ru

Smirnykh Alexander A. — senior lecturer of chair processes and equipment of chemical and food industry, the candidate of technical sciences, Voronezh State Academy of Technology; tel.: (4732) 553554, e-mail: aas_07@mail.ru

Stepanova Eleonora F. — professor of chair of technology of medicines, Pjatigorsk State Pharmaceutical Academy; tel.: (7933) 391937; e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Velikanova Nina A. — student of 4 courses pharmaceutical faculty, Voronezh State University; tel.: (920) 4125352

Veretennikova Maria A. — student of 5 courses pharmaceutical faculty, Voronezh State University; tel.: (906) 6805418, e-mail: magos_ultra@mail.ru