

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ГЕТЕРОГЕННЫХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ОСНОВАНИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

А. В. Пантюхин

Саратовский государственный медицинский университет

Аннотация. В результате проведенных исследований установлена оптимальная вязкость для различных гетерогенных систем 120—170 мПа*с, такую вязкость имеют эмульсии с содержанием лецитина от 4% до 8%, по консистенции — это вязкие жидкости. При увеличении концентрации лецитина происходит резкое увеличение вязкости и такие эмульсии неудобны в применении, так как их достаточно сложно дозировать и при расслоении требуется значительное время для реэмульгирования. В результате реологических исследований установлено, что в разработанной лекарственной форме обнаружены тиксотропные свойства, свидетельствующие об образовании структурных, межмолекулярных связей. При слабом механическом воздействии структурные связи быстро разрушаются и также быстро восстанавливаются. Такие свойства придают эмульсии дополнительную стабильность и легкость реэмульгирования.

Ключевые слова: Гетерогенные системы, эмульсия, вязкость, реология, лецитин, тиксотропные свойства.

Abstract. As a result of the lead researches optimum viscosity for various heterogeneous systems 120—170 мПа*с is established, such viscosity have emulsion with the contents of lecithin from 4% up to 8%, on a consistence are viscous liquids. At increase in concentration of lecithin there is a sharp increase in viscosity and such emulsion are inconvenient in application as they are difficult enough for dosing out and at stratification significant time for reemulgens is required. As a result rheology researches it is established, that in the developed medicinal form are found out tixotropy properties, testifying about formation of structural, intermolecular connections. At weak mechanical influence structural connections quickly collapse and also are quickly restored. Such properties give emulsion additional stability and ease reemulgens.

Keywords: Heterogeneous systems, emulsion, viscosity, rheology, lecithin, tixotropy properties.

ВВЕДЕНИЕ

Среди лекарственных форм, особое внимание уделяется жидким лекарственным формам для перорального применения. Преимущества очевидны: высокая биологическая доступность лекарственных веществ из этих лекарственных форм, возможность создания композиций из нескольких лекарственных и вспомогательных компонентов отличающихся друг от друга по агрегатному состоянию и физико-химическим свойствам, которые в других лекарственных формах бывает невозможно осуществить по технологическим причинам. Основной проблемой их создания является низкая стабильность при хранении, что требует использования специальных вспомогательных веществ и технологических приемов, усложняющих производство в условиях промышленных предприятий и аптек, а также повышающих их себестоимость.

Важное значение придается вязкости и реологическим свойствам при изучении гетерогенных систем: эмульсий, суспензий и коллоидных растворов. Тем более что в отношении эмульсий и суспензий отсутствует единый подход к исследованию данных показателей и сведения об их влиянии на стабильность и удобство применения. Особенно важно изучение стабильности в отношении лекарственных форм предназначенных для производства в заводских условиях и длительного хранения. Проводимые реологические исследования в данное время носят характер выяснения вязкости полученных композиций, необходимых для расчета технологического процесса и выявления составов с необходимыми свойствами для той или иной лекарственной формы. Использование реологических параметров в выборе оптимального состава в основном связано с точки зрения выбора оптимальной вязкости лекарственных форм, не учитывая при этом другие параметры.

Однако, при этом нет единого мнения об оптимальных для жидких лекарственных форм значений реологических характеристик.

Поэтому основной целью настоящего исследования является поиск оптимальных значений вязкости для жидких лекарственных форм для перорального применения. В задачи исследования входит анализ и сравнение значений вязкости у известных лекарственных форм со вновь разрабатываемыми и выяснение оптимального диапазона вязкости эмульсий и суспензий для перорального использования [1, 2].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объектов исследования нами использованы известные препараты и разрабатываемая эмульсия 50% винилина. Эмульсия стабилизировалась комплексным эмульгатором: состоящим из глицирама и соевого лецитина. Концентрация глицирама оставалась постоянной, изменялось содержание лецитина в диапазоне от 4% до 12% [3, 4]. Исследование проводили по методике определение вязкости эмульсий в соответствии ГФ XI на капиллярном вискозиметре серии ВНЖ с диаметром капилляра 1,31мм. Определение вязкости проводилось не менее 10 раз по сравнению с вязкостью воды, а так как эмульсии представляют собой сложные гетерогенные системы, являющиеся неньютоновскими жидкостями, то использовали среднее значение и доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для полной оценки необходимого количества стабилизаторов и загустителей в гетерогенных системах исследовали реологические характеристики некоторых известных антацидных препаратов и сиропов. Результаты исследования приведены на рис. 1.

На представленном рисунке отражены результаты исследования зависимости вязкости эмульсий

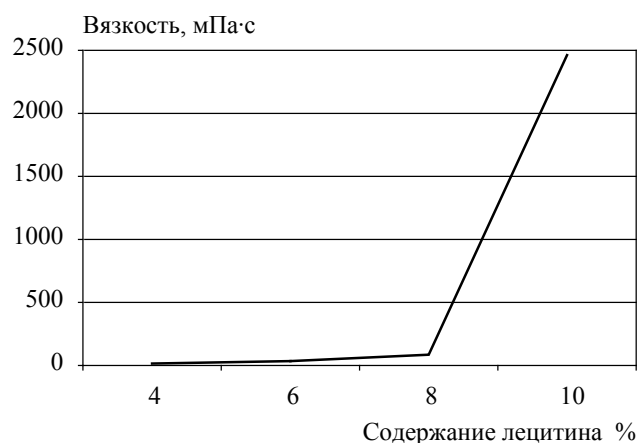


Рис. 1. График зависимости вязкости эмульсий от содержания лецитина в эмульгаторе

от концентрации эмульгатора, из которого следует, что при повышении концентрации лецитина от 4 до 8% вязкость увеличивается плавно, а далее — более резко, что позволяет предполагать тиксотропность исследуемой системы.

Из приведенных на рисунке и таблицы данных видно, что эмульсии с содержанием лецитина от 4% до 8% имеют вязкость, близкую к вязкости фосфалюгеля и сахарного сиропа, по консистенции — это вязкие жидкости, т.е. они и имеют консистенцию сливок. С увеличением концентрации лецитина до 10% происходит резкое увеличение вязкости от 85,3 до 2462 мПа·с, и модели имеют консистенцию подобную мазям. Таким образом, установлено, что для эмульсии винилина оптимальное содержание лецитина 8%. При увеличении концентрации происходит резкое увеличение вязкости. Что касается препаратов сравнения, то их вязкость колеблется в диапазоне 120—170 мПа·с. Высоковязкие эмульсии неудобны в применении, так как их достаточно сложно дозировать и при расслоении требуется значительное время для реэмульгирования. Хотя следуя закону Стокса, с повышением вязкости гетерогенных систем их стабильность увеличивается, но при этом потреби-

Таблица 1

Сравнительное исследование вязкости эмульсий в зависимости от концентрации эмульгатора

Вязкость в мПа·с					Сироп Сахарный	Сироп аравии	Альмагель	Маалокс	Фосфалюгель
Содержание лецитина в эмульсии, %									
4	6	8	10	12					
15,5 ±1,06	34,8 ±1,7	85,26 ±1,14	2462 ±231,7	—	52,6 ±0,84	28,1 ±0,59	165,6 ±5,21	148,7 ±21,8	124,1 ±17,3

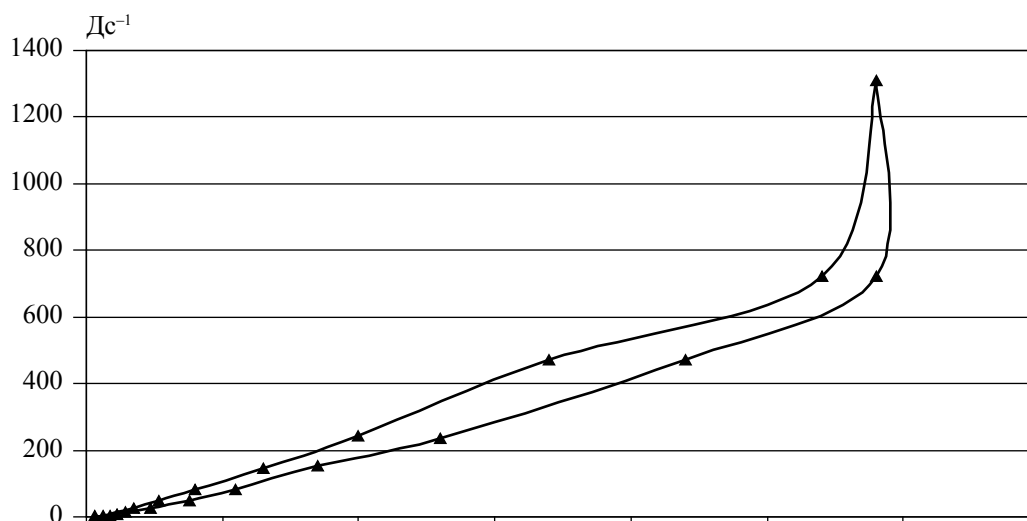


Рис. 2. Реограмма течения эмульсии винилина

тельные свойства снижаются. Проведенные органолептические исследования подтвердили оптимальный диапазон вязкости: так наиболее вязкая суспензия «альмагель» достаточно высокой седиментационной стабильностью. В тоже время после длительного хранения с состоянием полного покоя для ее ресуспендирования требуется наибольшее время и интенсивность взбалтывания. Также вязкие жидкости затруднительно дозировать по объему — требуется значительное время для выливания из флакона.

Для подтверждения правильности выбора оптимальной вязкости было проведено исследование структурно — механических свойств разработанной эмульсии [5]. Реологические исследования проводились на ротационном вискозиметре «Реотест-2» типа RV (Германия) с цилиндрическим устройством [6]. Результаты исследования представлены на рис. 2.

Из рисунка видно, что вязкость композиции падает с возрастанием степени деформации, а касательное напряжение сдвига увеличивается. Такая зависимость подтверждает наличие структуры в изучаемых системах. Построенные кривые свидетельствуют о том, что течение их начинается не мгновенно, а лишь после приложения некоторого напряжения, необходимого для разрывов элементов структуры. Касательное напряжение сдвига возрастает с увеличением скорости деформации до определенных величин.

В период убывающего напряжения вязкость систем частично восстанавливается, что подтверждает наличие пластично — вязких и тиксотропных свойств эмульсии. Характерно, что в период убывающего

напряжения сдвига восстановление прежней структуры запаздывает. На реограмме течения нисходящая кривая вместе с восходящей кривой образуют «петлю гистерезиса», что подтверждает тиксотропность исследуемой эмульсии.

Закключение: в ходе проведенного исследования установлен оптимальный диапазон вязкости для эмульсий и суспензий, предназначенных для перорального применения, который составляет 80—170 мПа*с. Оптимальная концентрация лецитина в эмульсии винилина составляет 8%, так как при увеличении концентрации резко увеличивается вязкость, снижающая потребительские свойства лекарственной формы. В результате реологических исследований установлено, что в разработанной лекарственной форме обнаружены тиксотропные свойства свидетельствующие об образовании структурных, межмолекулярных связей. При слабом механическом воздействии структурные связи быстро разрушаются и также быстро восстанавливаются. Такие свойства придают эмульсии дополнительную стабильность и легкость реэмульгирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прошин А. В. Устройство для диспергирования суспензий / А. В. Прошин, В. А. Вайнштейн, С. А. Плюшкин, Л. М. Маркова // Хим. Фармац. журн., 1999. — Т. 33, № 1. — С. 50—53.
2. ГОСТ 29188.3-91 "Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии"
3. Дякина Т. А. Концентрированные эмульсии на основе смесей желатины с лецитином: реологические свойства / Т. А. Дякина, С. Р. Деркач, С. М. Левачев // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. химия., 2004. — Т. 45. — № 1.

4. *Ершов Ю. А.* Седиментационная устойчивость суспензий некоторых противомикробных средств / Ю. А. Ершов, Н.В. Соколов, Н.Н. Старкова, А.И. Тенцова. // Хим. Фармац. журн., 1991. — Т. 25, № 8. — С. 64—67.

5. *Степанова Э.Ф.* Использование скорректированного винилина на фоне курортных факторов для лечения

и профилактики поражений эзофагогастродуоденальной системы. / Э.Ф. Степанова, А.Ю. Петров, А.В. Пантюхин // Известия высших учебных заведений. Северо-кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск 2007. — С. 110—113.

6. *Шрам Г.* Основы практической реологии и реометрии. — М.: Колос, 2003. — 312 с.

Пантюхин Андрей Валерьевич — заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии, фармацевтический факультет, Саратовский государственный медицинский университет; тел.: (8452) 669834, e-mail: pav74@yandex.ru

Pantjuhin Andrey V. — managing faculty of pharmaceutical technology and biotechnology, pharmaceutical faculty, Saratov state medical university; tel.: (8452) 669834, e-mail: pav74@yandex.ru