

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Алтайский государственный университет»

Химический факультет

Кафедра органической химии

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Учебно-методическое пособие

Для магистров, обучающихся
по направлению 020100.68 «Химия»

Барнаул, 2013

УДК 615.454

Мягкие лекарственные формы: Учеб.-метод. пособие/ Н. Г. Базарнова, И.В. Картавых. - Барнаул: Изд.-во АлтГУ, 2013. 27 с.

Общая часть пособия посвящена характеристике мягких лекарственных форм (мазям и гелям). Приведены основные требования, предъявляемые к мягким лекарственным формам, методики определения основных характеристик.

Пособие предназначено для магистрантов, обучающихся по направлению 020100.68 «Химия».

Рекомендовано к изданию учебно – методической комиссией химического факультета АлтГУ.

***Настоящее издание опубликовано в рамках реализации
Программы стратегического развития
Алтайского государственного университета***

Содержание

Введение	
1. РАЗРАБОТКА И АНАЛИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	6
1.1 Основные требования, предъявляемые к мазям и мазевым основам	6
1.2 Технические условия для жидких косметических изделий	7
1.3 Структурно-механические (реологические) свойства гелей и мазей	7
1.4 Высвобождение лекарственных веществ из лекарственных форм	10
2. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ	14
2.1 Определение внешнего вида и цвета	14
2.2 Определение запаха	14
2.3 Определение водородного показателя рН	14
2.4 Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества	15
2.5 Определение коллоидной стабильности	16
2.6 Определение термостабильности	17
2.7 Устойчивость препарата во времени	17
2.8 Определение относительной биодоступности	19
2.9 Определение структурно-механических свойств	21
Список литературы	25

Введение

Различают твердые, мягкие и жидкие лекарственные формы. К мягким лекарственным формам относят мази, гели, крема, суппозитории, пасты и др. В учебном пособии отражены свойства гелей и мазей на их основе.

Мази представляют собой лекарственные формы для наружного применения, имеющие мягкую консистенцию. При подогревании или в результате втирания они размягчаются и приобретают текучесть.

Мази - одна из наиболее старых лекарственных форм. Они находят применение в различных областях медицины. Мази наносят на кожу, раны или слизистые оболочки путем намазывания, втирания или с помощью повязок. В состав мази входят лекарственные вещества и вспомогательные вещества (мазевая основа).

Для приготовления мазей используют разрешенные к медицинскому применению мазевые основы. Мазевая основа является активным компонентом мази, который влияет на скорость и полноту высвобождения действующих веществ и обуславливает их терапевтический эффект. Она должна быть химически и биологически индифферентной (не изменять функций и рН кожи, не вызывать аллергических реакций) и обеспечивать консистенцию мази.

При разработке мягкой лекарственной формы наружного применения необходимо учитывать ряд требований, предъявляемых к основе: она должна обеспечить рН, не вызывающее аллергических реакций на коже, легко наноситься на поверхность кожи, равномерно распределяться, иметь легкую консистенцию. Исходя из этих требований, перспективной является гелевая основа.

Значительное место в учебном пособии отводится биофармацевтическим представлениям в области мягких лекарственных форм,

определению физико-химических, структурно-механических характеристик косметических изделий.

В учебном пособии приведены таблицы, рисунки, необходимые для анализа мягких лекарственных форм, для выполнения самостоятельных работ на учебных занятиях.

1 РАЗРАБОТКА И АНАЛИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1.1 Основные требования, предъявляемые к мазям и мазевым основам

Мази состоят из лекарственных веществ, определяющих медицинское назначение мази, и основы. Мазевые основы обеспечивают надлежащую массу мази, необходимую концентрацию лекарственных веществ и физические свойства: консистенцию, мягкость, намазываемость и др.

Сами основы могут иногда оказывать фармакологическое действие (например, бентонит, фитостерины оказывают противовоспалительное, ранозаживляющее действие и т. д.). То есть основы являются активным носителем лекарственных веществ.

Требования, предъявляемые к основам для мазей:

- Соответствовать цели назначения мази.
- Обеспечивать нужную консистенцию мази и концентрацию лекарственных веществ.
- Химическая индифферентность.
- Нейтральность реакции.
- Фармакологическая индифферентность, отсутствие аллергизирующего действия.
- Определенные структурно-механические (реологические) характеристики.
- Обеспечивать биологическую доступность лекарственных веществ.
- Легко наноситься и смываться с кожи и белья.
- Устойчивость при хранении, микробиологическая стабильность.
- Должны быть дешевы, доступны.
- Обеспечивать хороший товарный вид [1].

1.2 Физико-химические показатели мягких косметических изделий

В соответствии с [2] для мягких косметических изделий определяются следующие показатели: внешний вид, цвет, запах, водородный показатель рН, коллоидная стабильность и термостабильность.

Таблица 2 – Физико-химические показатели косметических гелей [2]

Наименование показателя	Характеристика и норма
Внешний вид	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений
Цвет	Свойственный цвету геля данного наименования
Запах	Свойственный запаху геля данного наименования
Водородный показатель рН	5,0 – 9,0
Термостабильность	Стабилен
Коллоидная стабильность	Стабилен

1.3 Структурно-механические (реологические) свойства гелей и мазей

Под структурно-механическими свойствами мягких лекарственных форм понимаются вязкость, пластичность, эластичность, упругость, т.е. реологические свойства, связанные с их строением [3].

Исследования структурно-механических свойств мазей показали, что большинство их в довольно широком интервале температур ведут себя как упругие тела, которые под влиянием деформирующих сил проявляют вязкие и пластические свойства, т.е. при приложении механической силы, большей, чем предельная (предел текучести), мазь начинает непрерывно и необратимо деформироваться (течь). Эту способность мазь приобретает в результате увеличения кинетической энергии частиц ее структурного каркаса вследствие разрыва связей между ними [4].

Условия, при которых мази, как пластичные тела, могут течь, отличаются от условий текучести жидкостей и не подчиняются закону Ньютона. Внутреннее трение мазей не является их физической константой подобно вязкости нормальных жидкостей, а изменяется в широких пределах с изменением условий, в которых происходит их течение. Вязкость изменяется с изменением деформирующей силы (напряжение сдвига), скорости течения (градиент скорости сдвига) и других переменных факторов.

При построении графиков зависимости скорости сдвига тела (Dt) от напряжения сдвига (τ) можно получить кривые его течения. По этим признакам все тела можно классифицировать на четыре разновидности (рисунок 5). В случае, когда скорость течения тела при обычной температуре прямо пропорциональна приложенному напряжению сдвига и кривая течения проходит через начало координат (рисунок 5, кривая а), эти тела относятся к классу ньютоновских жидкостей (вода, минеральные и растительные масла, спирты, низкомолекулярные полиэтиленоксиды и другие низкомолекулярные жидкости). Текучесть растворов полимеров, слабо концентрированных коллоидных систем, гелей, мыл и других веществ характеризуется кривой б на рисунке 5. Течение пластичных тел начинается лишь после того, как создаваемое напряжение превысит минимальное значение предела текучести (τ'), которое у пластичных тел нарастает пропорционально напряжению сдвига (рисунок 5, кривая в). Если же по мере роста напряжения сдвига скорость течения тела нарастает аномально (рисунок 5, кривая г), то такие тела относятся к квазипластичным [5].

Реологические характеристики гелей, кремов, мазей, паст, линиментов, эмульсий зависят от природы и количественных соотношений всех компонентов системы, степени ее механической обработки, температуры и других факторов. Такая характеристика гелей, как зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига учитывается при расчетах и эксплуатации оборудования для их приготовления и фасовки.

Результаты многочисленных исследований показывают, что при учете реологических свойств перерабатываемого сырья можно значительно повысить эффективность технологических процессов [6].

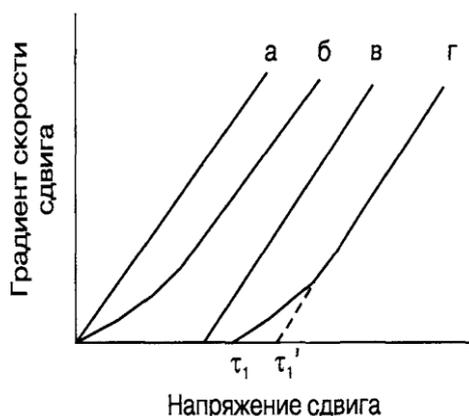


Рисунок 5 – Зависимость скорости сдвига ($D\dot{\gamma}$) от напряжения сдвига (τ) для различных реологических тел [5]

На реологические свойства гелей в значительной степени влияет температура. При повышении температуры, как правило, прочностные и вязкостные свойства гелей резко снижаются, а при низких температурах – повышаются, что может отражаться на процессах их гомогенизации и фасовки, а также на определении оптимальных условий их хранения и транспортировки.

Структурно-механические характеристики масел в значительной мере зависят от степени их механической обработки (гомогенизации), что важно учитывать для правильной организации технологических процессов и экономичности их проведения. Иногда вязкостные характеристики масел, подвергнутых недостаточно интенсивной первоначальной обработке, могут в несколько раз превышать значения вязкости тех же масел, структура которых интенсивно разрушена. Кроме того, под влиянием механических воздействий возможны процессы деструкции ВМС. В процессе получения мази эти соединения могут подвергаться одновременно механическому, тепловому,

световому и другим воздействиям. Образующиеся радикалы при этом могут вступать в различные реакции, образуя новые вещества различного строения и размеров. В результате могут произойти изменения свойств ВМС, что отразится и на общих реологических свойствах мазевой системы [7].

Весьма заметно влияет на структурно-механические свойства системы изменение ее рецептуры. Введение в состав геля лекарственных веществ, ПАВ и ВМС различной природы, воды и других компонентов приводит к изменению (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения) реологических показателей.

Следует отметить, что сложность оценки качества гелей путем определения их реологических показателей заключается в том, что некоторые из этих дисперсных систем обладают тиксотропностью, т. е. свойством изменять свою структуру под механическим воздействием и стремлением восстановить прежнюю структуру после прекращения этого воздействия. При этом кривая течения систем в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига дает "гистерезисную петлю". Ширина петель гистерезиса может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсных системах [8].

1.4 Высвобождение лекарственных веществ из мягких лекарственных форм

Оценка высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм (МЛФ), например мазей, определяется способностью основы высвободить лекарственные вещества.

В настоящее время разработано и предложено много различных методов по определению высвобождения лекарственных веществ мазевыми основами. Все эти методы можно разделить:

- модельные опыты *in vitro*, основанные на физико-химических и микробиологических исследованиях;
- биологические методы *in vivo*, проводимые на живых организмах или изолированных органах.

Результаты биологических методов не всегда воспроизводимы, поэтому для сравнительных исследований применяют опыты *in vitro* [9].

Физико-химические и микробиологические методы. К этой группе методов следует отнести метод агаровых пластинок. Суть метода состоит в том, что небольшое количество испытуемой мази наносят на агаровый гель, содержащий реактив, который образует окрашенные соединения с лекарственным веществом. По мере диффузии лекарственного вещества из мази окрашенная зона геля увеличивается. Линейными размерами этой зоны и может быть измерена степень диффузии вещества из мази. Техника проведения метода упрощается при использовании красителя в качестве диффундирующего вещества. Если вещество способно флюоресцировать, то для его идентификации применяют аппарат для флюоресцентного анализа.

В том случае, если действующие вещества обладают антисептическими или бактерицидными свойствами, применяют микробиологический тест, который отличается от предыдущих методов способом идентификации. Определенное количество мази вносят в цилиндрическое отверстие, сделанное в агаре, содержащем стандартную культуру микроорганизма. Микроорганизмы на питательной среде не растут там, где для них образуется минимальное тормозящее или губительное действие диффундирующего из мази вещества. Таким образом, вокруг мази образуется зона торможения, которая отсутствует при применении неподходящей мазевой основы. Диаметр или ширина зоны торможения, характеризующая степень диффузии лекарственного вещества из мазевой основы, измеряется через 24 или 48 ч инкубации чашек Петри с агаром в

термостате (37 °С). Время измерения зон зависит от скорости диффузии вещества [10].

Наиболее часто используются методы прямой диффузии, когда мазевая основа находится в непосредственном контакте со средой (раствором, гелем и др.), в которую должно диффундировать лекарственное вещество.

Сравнительно широко распространенным тестом для определения высвобождения лекарственных веществ из мазей является метод диффузии через мембрану, когда изучаемая мазь отделяется от диффузионной среды какой-либо полупроницаемой мембраной. В качестве мембраны используют различный материал (наиболее часто – целлофан). Толщина целлофановой пленки оказывает незначительное влияние на диффузию, а материал не вступает во взаимодействие с лекарственными веществами.

Часто используемым методом является метод, при котором на полотне с культурой микроба (обычно пептоновый агар) делается небольшое круглое отверстие и заполняется пробой мази. Важно, чтобы образец находился в тесном контакте с питательной средой на всей поверхности отверстия, что надежнее достигается нанесением подогретого образца в полутвердом состоянии. При сравнении результатов надо следить за тем, чтобы высота питательной среды в чашке Петри была одинаковой, среда имела всегда одинаковый рН и не наблюдалось разницы в содержании других веществ, внесенных в питательную среду.

Другой возможностью усовершенствования опытов может быть размещение образца мази в металлическом (алюминиевом) цилиндре на питательной среде.

Методы с физико-химической детекцией. При этих методах для оценки высвобождения лекарственного вещества можно наблюдать или диффузию в жировой среде, или диффузию в водной среде в форме гидрогеля, или проникание в жидкую среду.

Диффузия в жировой среде (без перехода через полупроницаемую мембрану) может исследоваться следующим образом: образец мази наносится на площадь, обозначенную на фильтровальной бумаге, которая кладется на раствор, представляющий рецепторную фазу. Закрытая чашка оставляется на 4 ч в термостате при температуре 25 °С. Степень диффузии вещества определяется количественно в рецепторной фазе.

Другая разновидность этого же метода такова: образец наносится на фильтровальную бумагу, помещается на дно чашки Петри, заливается, например, вазелином и оставляется на 12 ч при температуре 30 °С. В вазелине определяется количество высвобожденного лекарства. Аналогичный подход существует и для веществ гидрофильного характера. В этом случае образец заливается водой.

Если речь идет о гидрофобной мази, то ее можно исследовать прямой диффузией: мазь в растопленном виде наносится на водную рецепторную фазу.

Диффузия в водной среде. Техника диффузии в среде в форме гидрогеля аналогична технике опытов с микробиологической индикацией на полотнах питательной среды. Гидрогель выбирается по консистенции, преимущество отдается желатиновым гидрогелям, а не агаровым. Нужно следить, чтобы образец мази имел очень тесный контакт с гелем, поскольку фазовая реакция должна быть выразительной, а граница цветовой зоны – четкой. Воспроизводимость результатов зависит от способа подготовки геля и полотна, от химического состава показателя детекции, от постоянства окраски образующегося соединения, продолжительности выдержки и температуры [11].

2 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

2.1 Определение внешнего вида и цвета

Внешний вид и цвет косметических изделий определяют в соответствии с ГОСТ [12]. По внешнему виду это должна быть однофазная или многофазная жидкость (эмульсия, суспензия) без посторонних примесей, цвет должен быть свойственен цвету изделия данного наименования.

Внешний вид и цвет мягкой лекарственной формы определяют просмотром пробы, помещенной тонким ровным слоем на предметное стекло или лист белой бумаги. Однородность исследуемого изделия – отсутствие комков или крупинок – определяют на ощупь легким растиранием пробы.

2.2 Определение запаха

Запах косметических изделий определяют в соответствии с [12]. Запах должен быть свойственен запаху изделия данного наименования.

Запах жидких изделий (кроме шампуней) определяют органолептическим методом с использованием полоски плотной бумаги размером 30×160 мм, смоченной приблизительно на 30 мм погружением в анализируемую жидкость.

2.3 Определение водородного показателя рН

Косметические продукты должны иметь нейтральный рН, который должен составлять $7,0 \pm 0,2$. Определение рН производят в соответствии с ГОСТ [13].

рН-метр и электроды подготавливают к работе в соответствии с инструкцией, прилагаемой к прибору.

10,00 г мягкой лекарственной формы помещают в стакан, добавляют 90 см³ дистиллированной воды, тщательно перемешивают. В приготовленный раствор погружают концы электродов. Электроды не должны касаться стенок и дна стакана. Значение рН снимают по шкале прибора.

За окончательный результат испытаний принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 0,1 единицы рН [13].

2.4 Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества

Для проведения испытания речной песок промывают водопроводной водой и заливают раствором соляной кислоты на 24 ч. Затем песок промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции по метиловому оранжевому и высушивают на воздухе. Высушенный песок просеивают через проволочную сетку и прокалывают в муфельной печи при температуре 500 °С в течение 5 ч. Очищенный и прокаленный песок хранят в чистой плотно закрытой банке.

В стеклянный стакан помещают 10–12 г очищенного и прокаленного речного песка и стеклянную палочку. Стаканчик с содержимым высушивают в сушильном шкафу при температуре (103±2) °С до тех пор, пока расхождение между двумя последовательными взвешиваниями не будет превышать 0,002 г.

Проведение испытания. В стаканчик для взвешивания со стеклянной палочкой и песком помещают 1,5–5 г анализируемый образец мягкой лекарственной формы. Стаканчик с продуктом после тщательного перемешивания содержимого помещают в сушильный шкаф и высушивают при температуре (103±2) °С в течение 3 ч. По окончании высушивания

стаканчик с продуктом охлаждают и выдерживают в эксикаторе с осушителем в течение 30 мин., затем взвешивают. Высушивание повторяют до тех пор, пока расхождение между двумя последовательными взвешиваниями не будет превышать 0,002 г (каждое повторное высушивание проводят в течение 30 мин).

Массовую долю воды и летучих веществ (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1} \times 100$$

Массовую долю сухого вещества (X_1) в процентах вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{m_3 - m_1}{m_2 - m_1} \times 100,$$

где m_1 – масса стаканчика с песком и стеклянной палочкой, г; m_2 – масса стаканчика с песком, стеклянной палочкой и продуктом до высушивания, г; m_3 – масса стаканчика с песком, стеклянной палочкой и продуктом после высушивания, г [14].

2.5 Определение коллоидной стабильности

Метод основан на разделении эмульсии на жировую и водную фазы при центрифугировании.

Проведение испытания. Две пробирки наполняют на 2/3 объема исследуемой мягкой лекарственной формой и взвешивают, результат записывают до второго десятичного знака. Разность массы пробирок с мазью не должна превышать 0,2 г. Пробирки помещают в водяную баню или термостат и выдерживают 20 мин при температуре 42–45 °С густые эмульсии, при температуре 22–25 °С – жидкие эмульсии. Пробирки вынимают, насухо вытирают их с внешней стороны и устанавливают их в гнезда центрифуги.

Центрифугирование проводят в течение 5 мин при частоте вращения 100 с^{-1} .

Пробирки вынимают и определяют стабильность эмульсии. Если наблюдается только в одной пробирке расслоение эмульсии, то повторяют испытание с новыми порциями эмульсии.

Эмульсию считают стабильной, если после центрифугирования в пробирках наблюдают выделение не более капли водной фазы или слоя масляной фазы не более 0,5 см.

2.6 Определение термостабильности

Метод основан на разделении эмульсии на жировую и водную фазы при повышенной температуре.

Проведение испытания. Три пробирки диаметром 14 мм и высотой 120 (100) мм наполняют на $2/3$ объема испытуемой эмульсией, следя за тем, чтобы в эмульсии не оставалось пузырьков воздуха, закрывают пробками и помещают в термостат с температурой 40–42 °С.

Эмульсию считают стабильной, если после термостатирования в пробирках не наблюдают выделения водной фазы, допускается выделение слоя масляной фазы не более 0,5 см.

2.7 Устойчивость препарата во времени

Под устойчивостью эмульсии во времени понимается её свойство сохранять исходное состояние и не разлагаться.

Эмульсия считается устойчивой, если она не расслаивается в течении длительного времени (нескольких месяцев).

Определение условий хранения и сроков годности мягкой лекарственной формы с растительным экстрактом проводят методом «ускоренного старения» при повышенной температуре в термостатах в

течение 45 дней при температуре $40,0 \pm 0,2$ °С, что соответствует хранению в течение года при температуре $20,0$ °С [15].

Пример 1. Определение физико-химических показателей мягкой лекарственной формы. В качестве образца исследовали мягкую лекарственную форму, которая состоит из ряда компонентов и может быть отнесена к крем-гелям, т.к. в ее состав входит вода, жировые эмульсии и гелеобразующий компонент. В качестве гелевой основы использовали образец гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) марки «Сульфакелл», произведенный ОАО «Полицелл», г. Владимир. Также введены гидрофобные компоненты: подсолнечное масло и стеариновая кислота и гидрофильный – глицерин. Лекарственным компонентом мягкой косметической формы являлись фенольные соединения экстракта лапчатки белой (*Potentilla alba*).

Органолептические и физико-химические показатели мягкой лекарственной формы на основе лапчатки белой приведены в таблице 10.

Таблица 10 - Физико-химические показатели косметических гелей

Наименование показателя	Характеристика и норма	Экспериментальное значение
Внешний вид	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений вязкой консистенции
Цвет, запах	Свойственный цвету и запаху геля данного наименования	Серо-белая масса, запах, свойственный запаху данного изделия
Водородный показатель pH	$5,0 \pm 0,1 - 9,0 \pm 0,1$	$7,05 \pm 0,03$
Массовая доля воды и легколетучих веществ, %	5-98	89
Массовая доля сухого вещества, %	Не менее 10	11

Коллоидная стабильность	Стабилен	Стабилен
Термостабильность	Стабилен	Стабилен

2.8 Определение относительной биодоступности

Важным показателем мягкой лекарственной формы является понятие биодоступности (БД). Биологическое действие лекарственного вещества (ЛВ) в значительной степени определяется особенностями их попадания в системный кровоток, а также в те органы и ткани, в которых происходит их специфическое действие. Именно с различиями в биодоступности в большинстве случаев связаны различия в терапевтической эффективности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества. При тестировании новой лекарственной формы используют показатель относительной БД, которая характеризует относительную степень всасывания ЛВ из испытуемого ЛП и препарата сравнения. Методику определения относительной биодоступности рассмотрим на примере.

Пример 2. Определение относительной биодоступности мягкой лекарственной формы. В качестве образца исследовали мягкую лекарственную форму на основе лапчатки белой, описанную в примере 1 (см. выше). Препаратом сравнения являлась мазевая композиция на основе карбопола (крем-гель «Эндокринол», разработан компанией «Эвалар»). Исследования были посвящены сравнению основ ГЭЦ и карбопола для соответствующего геля методом *in vitro*. Исследование проводили, используя методику диффузии активного вещества в желатин с индикатором – 3 % раствором хлорида алюминия. Степень высвобождения БАВ из лекарственной формы оценивали по высоте окрашенной зоны (желтая окраска). Результаты определения степени высвобождения комплекса БАВ из

мазей на основе карбопола и гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) представлены на рисунках 9 и 10.

Высота окрашенной зоны (1 ч) для геля на основе ГЭЦ составил $2,0 \pm 0,2$ мм, а для карбопола – $1,2 \pm 0,2$ мм, а через 12 ч: для геля ГЭЦ – $11,0 \pm 0,2$, для карбопола – $6,0 \pm 0,2$ мм. Полученные данные свидетельствуют о том, что мазевая форма на основе ГЭЦ более полно и интенсивно высвобождает биологически активные вещества из лекарственной формы. Это свидетельствует о том, что наиболее предпочтительным является эмульсионный состав на основе гидроксиэтилцеллюлозы.

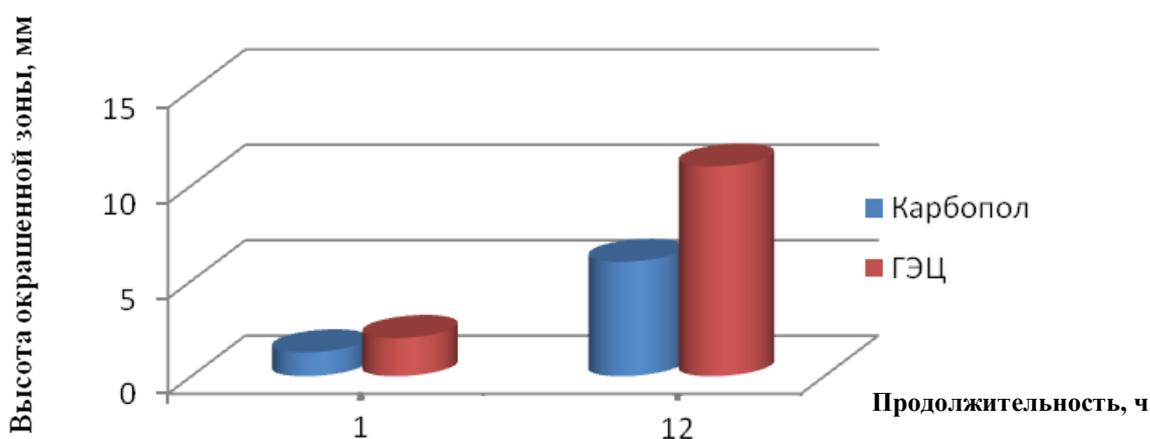


Рисунок 9 – Динамика степени высвобождения комплекса БАВ из мазевых форм на основе карбопола и ГЭЦ

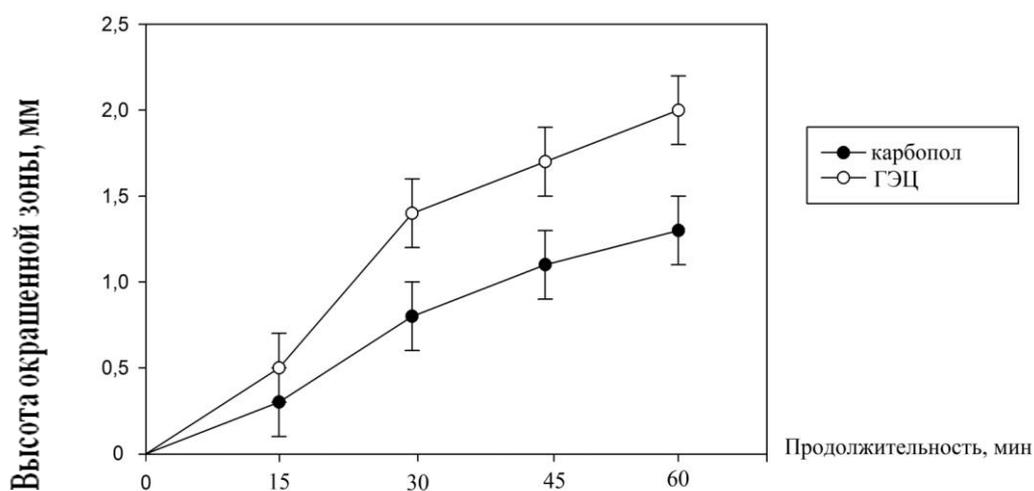


Рисунок 10 – Исследование степени высвобождения комплекса БАВ из мазевых форм на основе карбопола и ГЭЦ

2.9 Определение структурно-механических свойств

Обязательный этап создания нового эффективного средства мягкой формы выпуска – изучение структурно-механических свойств основы. Определение структурно-механических свойств мягких лекарственных форм служит объективным контролем качества при их производстве и хранении. В соответствии с концепцией реологии - науки о деформации и течении различных тел, к структурно-механическим свойствам мазей относятся: пластичность, структурная вязкость и тиксотропность (свойство дисперсных систем разжижаться вследствие механической обработки). Определение структурно-механических свойств мягкой лекарственной формы рассмотрим на примере.

Пример 3. Определение реологических характеристик мягкой лекарственной формы. В качестве образца исследовали гель ГЭЦ и мягкую лекарственную форму на основе лапчатки белой, описанную в примере 1 (см. выше).

Структурно-механические исследования экспериментального образца геля на основе ГЭЦ проводили с помощью ротационного вискозиметра Вискотестер *Haake* VT550.

При исследовании зависимости структурной вязкости от скорости сдвига геля ГЭЦ видно, что вязкость исследуемой гелевой основы постепенно уменьшалась с увеличением скорости сдвига, но имеет не линейный характер (рисунок 11).

Данная зависимость характерна для систем с пластическим типом течения и характеризует исследуемую гелевую основу как структурированную дисперсную систему, которая не подчиняется закону

Ньютона и относится к неньютоновским жидкостям. Следовательно, применение в качестве гелеобразователя ГЭЦ при разработке препарата наружного применения обеспечит более легкое и равномерное распределение геля на поверхности кожи.

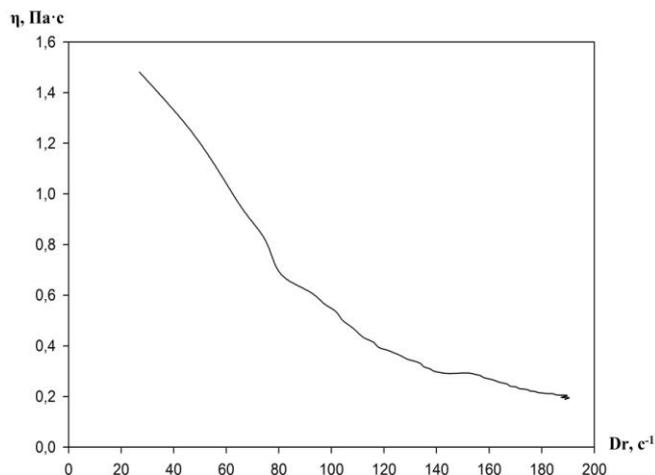


Рисунок 11 – Зависимость вязкости геля

(2 % гидроксипропилцеллюлозы, 98 % воды) в от скорости сдвига

С целью изучения прочности структуры геля с ГЭЦ, а также определения наличия тиксотропных свойств построена тиксотропная система исследуемой основы, показывающая зависимость напряжения сдвига τ от скорости сдвига Dr (рисунок 12).

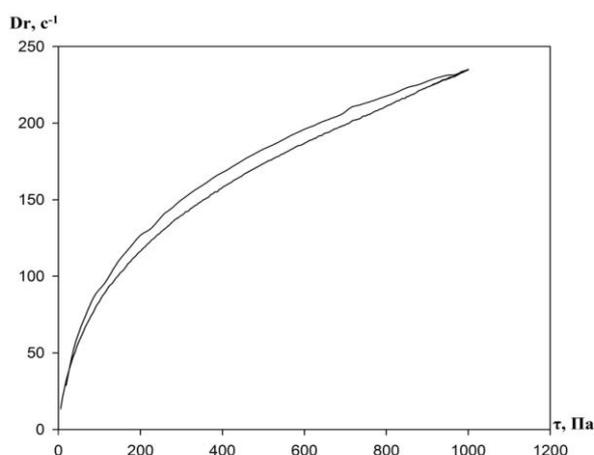


Рисунок 12 – Тиксотропная система («петля гистерезиса»)

геля (2 % гидроксипропилцеллюлозы, 98 % воды)

Полученная кривая образца геля ГЭЦ (так называемая «реограмма течения») имеет нелинейный характер и описываются 2 линиями по «восходящей и нисходящей», образуя, так называемую «петлю гистерезиса». «Восходящая» кривая петли гистерезиса указывает на снижение структурной вязкости из-за разрушения структуры геля, а «нисходящая» кривая отражает определенное равновесное состояние, в котором находилась изучаемая система после разрушения. Наличие восходящей и нисходящей кривой, образующих петлю гистерезиса указывает на то, что исследуемый образец геля ГЭЦ (2 % гидроксипропилцеллюлозы, 98 % воды) обладает тиксотропными свойствами, относится к жидкостям с неньютоновским типом течения, а это значит, что он характеризуется хорошей намазываемостью и хорошей способностью к выдавливанию из туб.

Известно, что различные добавки (ПАВ, эмульгаторы, формообразующие и лекарственные вещества и др.) оказывают существенное влияние на процессы структурирования в мазевых основах, следовательно, и на реологические свойства мазей, поэтому необходимо исследовать реологические параметры не только основы, но и мазевой формы (рисунок 13).

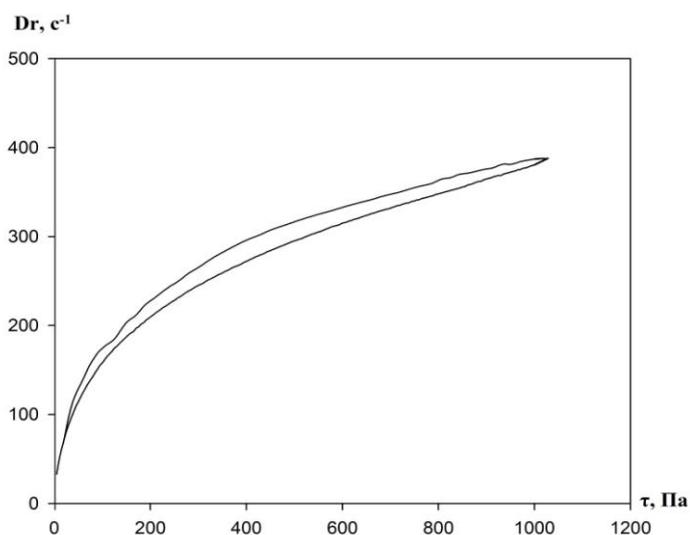


Рисунок 13 – Тиксотропная система мягкой лекарственной формы на основе геля ГЭЦ (2 % гидроксипропилцеллюлозы, 98 % воды)

Характер полученной кривой, образующей петлю гистерезиса указывает на то, что исследуемый образец мазовой формы обладает тиксотропными свойствами и так же, как и основа относится к жидкостям с неньютоновским типом течения.

Список литературы.

1. Марченко Л. Г., Русак А. В., Смехова И. Е. Технология мягких лекарственных форм: учеб. пособие; под ред. проф. Л. Г. Марченко. СПб.: СпецЛит, 2004. 174 с.
2. ГОСТ Р 52343 – 2005. Кремы косметические. Общие технические условия. Введ. 2005–05–31. М.: Из-во стандартов, 2005. 8 с.
3. Kavanagh G. M., Ross-Murphy S. B. Rheological characterization of polymer gels // Prog. Polym. Sci. 1998. Vol. 23. P. 533–562.
4. Перцев И. М., Зупанц И.А. Фармацевтические и медико-биологические аспекты применения лекарственных средств. В 2 т. Т. 1.; под ред. И. М. Перцева. Харьков: Из-во УкрФА, 1999. 461 с.
5. Иногамов, С. Я. Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксимтилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными олигомерами как основ для лекарственных препаратов // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2006. № 1. С. 30–33.
6. Тихонова А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учеб. для студ. фармац. вузов; под ред. А. И. Тихонова, Т. Г. Ярных. Харьков: Золотые страницы, 2003. 241 с.
7. Куличихин, В. Г., Малкин, А. Я. Реология одноосного растяжения полимерных систем // Хим. волокна. 1975. № 1. С. 16–23.
8. Winter H. H., Morganelli P., Chambon F. Stoichiometry effects on rheology of model polyurethanes at the gel point // Macromolecules. 1988. Vol. 21. P. 532–535.
9. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ // Под ред. В. П. Фисенко. М.: Из-во «Ремедиум», 2000. 398 с.
10. Герасимов, В. И., Казарин, Л. А., Гопоненко, А. В. Кинетика гелеобразования в системе полиакрилонитрил-пропиленкарбонат // Высокомолекулярные соединения. 1998. Т. 40. Сер. А. № 2. С. 325–330.

11. Гусов, Р. М. Некоторые аспекты создания офтальмологического геля с азитромицином // Вест. нов. мед. технологий. 2009. Т. 16. № 4. С. 55–56.

12. ГОСТ 29188.0–91. Изделия парфюмерно - косметические. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний. Введ. 1993–01–01. М.: Изд-во стандартов, 1992. 4 с.

13. ГОСТ 29188.2–91. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя рН. Введ. 1998–01–01. М.: Изд-во стандартов, 1992. 4 с.

14. ГОСТ 29188.4–91. Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества. Введ. 1993–01–01. М.: Изд-во стандартов, 1992. 4 с.

15. ГОСТ 29188.3–91. Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсии. Введ. 1993–01–01. М.: Изд-во стандартов, 1992. 4 с.

Учебное издание

Базарнова Наталья Григорьевна

Картавых Инна Викторовна

Мягкие лекарственные формы

Учебно - методическое пособие

Компьютерная верстка – Е.А. Курчанова