

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.454.1:616.5

РЕОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З КЕТОТІФЕНУ ФУМАРАТОМ

В.Д.Рибачук, І.В.Трутаєв, І.А.Єгоров

Національний фармацевтичний університет
ТОВ "Лабораторія "Іріс"

Вивчені реологічні властивості комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом та вплив діючих речовин на реологічні властивості основи. Досліджена залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву та температури, а також встановлено інтервал температур дозування мазі. Показано, що структурна в'язкість мазі при зростанні швидкості зсуву та температури зменшується. Визначена наявність тиксотропних властивостей маzewої композиції. Доведено, що за реологічними властивостями склад розробленої мазі відповідає сучасним вимогам.

До теперішнього часу проблема лікування алергічних захворювань шкіри залишається актуальною. Кількість хворих на алергічні дерматози має тенденцію до зростання в середньому на 5% кожного року. Особливе занепокоєння викликає збільшення кількості цих захворювань у дітей. Без раціонального лікування ці хвороби можуть супроводжувати людину протягом усього життя [5-9, 11].

Останнім часом при лікуванні алергічних захворювань шкіри все частіше використовують препарати групи стабілізаторів мембран гладких клітин, серед яких провідна роль відводиться кетотіфену як ефективного засобу при хронічній кропив'янці, atopічному дерматиті, екземі та інших алергічних захворюваннях шкіри. Кетотіфен володіє антигістамінними властивостями, відновлює чутливість β -адренорецепторів до катехоламінів, але пероральні лікарські форми проявляють виражену седативну дію, що обмежує їх використання для категорій хворих, професійна діяльність яких потребує посиленої уваги (це водії, пілоти, оператори, військові) [3, 12-15]. Тому ми вважаємо, що при лікуванні алергічних захворювань шкіри найбільш раціональним є застосування кетотіфену у формі мазі.

У зв'язку з поступовим переходом фармацевтичних підприємств на виробництво лікарських засобів відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP) велике значення при розробці та впровадженні у виробництво набуває поряд із

системою стандартизації якості готової продукції та технологічними параметрами виробництва система стандартизації лікарського засобу (ЛЗ) [4].

Мазі як і всі структуровані системи мають певні консистентні властивості. Структурно-механічні або реологічні властивості є однією з важливих характеристик, які визначають стійкість зв'язано-дисперсних систем. Вивчення цих властивостей має важливе значення при оптимізації технологічного процесу [1, 2, 10].

Оскільки для визначення параметрів технологічного процесу приготування мазі необхідно знати тип текучості маzewої композиції, метою даної роботи є всебічне вивчення реологічних властивостей комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була комбінована мазь з кетотіфену фумаратом та поліетиленоксидна основа для цієї мазі.

Вимірювання реологічних параметрів основи та маzewої композиції проводили на ротаційному віскозиметрі "Реотест-2" (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10) [1]. Вимірювання напруги зсуву та ефективної глейкості проводили в інтервалі температур від 20°C до 50°C, який відповідає температурам зберігання та технологічного процесу виготовлення мазі.

Результати та їх обговорення

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом, виготовленої на поліетиленоксидній основі, що складається з композиції ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні 25:75, при різних значеннях температури в інтервалі від 20°C до 50°C показало, що в'язкість композиції зменшується із зростанням градієнта швидкості зсуву. Результати досліджень наведені на рис. 1. Як видно з рисунка, ефективна в'язкість маzewої композиції для зазначених температур у діапазоні градієнта швидкості зсуву від $1,0 \text{ c}^{-1}$ до $5,4 \text{ c}^{-1}$ зменшується в 3,5-4 рази, а в діапазоні швидкості зсуву від $5,4 \text{ c}^{-1}$ до $40,5 \text{ c}^{-1}$ — в 4-5 разів,

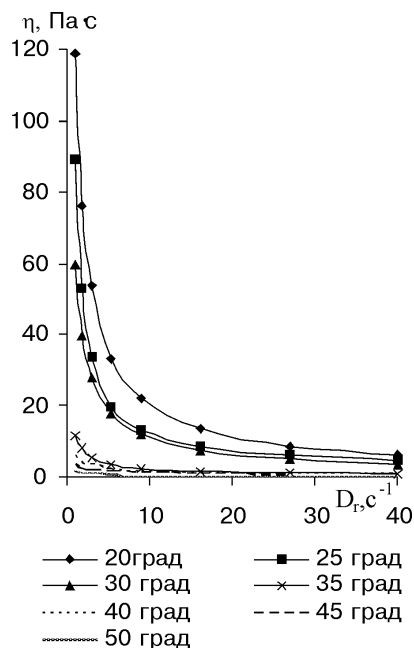


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості мазі від швидкості зсуву.

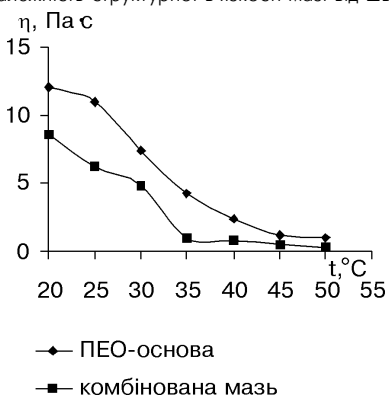


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості мазі та ПЕО-основи від температури.

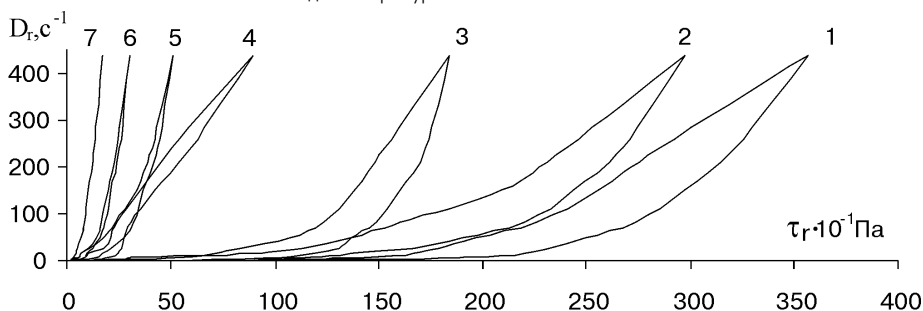


Рис. 3. Реограми мазі при температурах: 1 – 20°C; 2 – 25°C; 3 – 30°C; 4 – 35°C; 5 – 40°C; 6 – 45°C; 7 – 50°C.

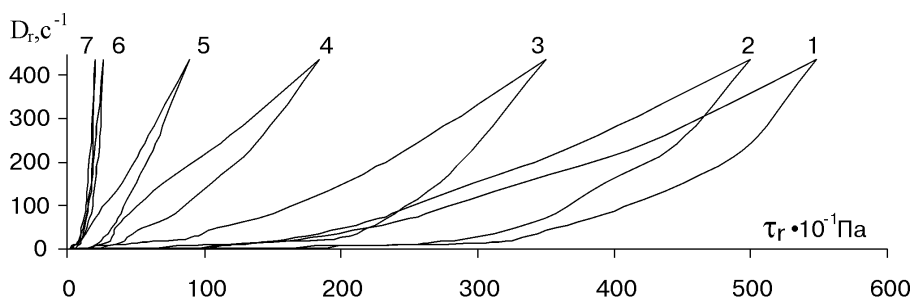


Рис. 4. Реограми ПЕО-основи при температурах: 1 – 20°C; 2 – 25°C; 3 – 30°C; 4 – 35°C; 5 – 40°C; 6 – 45°C; 7 – 50°C.

що пов'язано з типом текучості композиції, яка досліджується.

Вивчення залежності структурної в'язкості мажевої композиції від температури свідчить, що при підвищенні температури від 20°C до 40°C її значення при градієнті швидкості зсуву 27,3 c⁻¹ зменшується майже у 10 разів (рис. 2). У цьому діапазоні температури досліджувана система знаходиться у стані рідкого гелю. В інтервалі температур від 40°C до 50°C значення структурної в'язкості при тому ж градієнті швидкості зсуву зменшується у 3 рази, а система стає прозорою внаслідок повного розплавлення ПЕО 1500. Дослідження структурної в'язкості поліетиленоксидної основи при швидкості зсуву 27,3 c⁻¹ в інтервалах температур від 20°C до 40°C та від 40°C до 50°C показало, що зменшення в'язкості відбувається у 5 та 2 рази відповідно. Порівняння залежності структурної в'язкості мажевої композиції та основи від температури свідчить, що структурна в'язкість мажевої композиції при початковій температурі вимірювання 20°C значно відрізняється від в'язкості основи.

Для аналізу тиксотропних властивостей будувались повні реограми плинну розробленої мажевої композиції (рис. 3). Як видно з експериментальних даних, комбінована мазь в інтервалі температур 20-50°C має пластичний тип текучості. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що досліджені дисперсні системи володіють тиксотропними властивостями. Реограми також показують, що при збільшенні температури площа петель гістерезису поступово зменшується. Нами також зроблено висновок, що дозування мазі в туби необхідно проводити при температурі від 35°C до 40°C. При зниженні температури реологічні параметри мажевої композиції значно збільшуються, а

Таблиця
Структурно-механічні характеристики
досліджуваних зразків

Об'єкт дослідження	K_t , %	K_d , %
Основа	84,75	33,40
Мазь з вмістом 1% кетотіфену фумарату	86,28	31,88
Мазь з вмістом 5% диметилсульфоксиду	91,88	32,75
Мазь з вмістом 7% цинку оксиду	89,55	31,50
Мазь з вмістом 3% кислоти борної	82,50	38,55
Комбінований препарат	94,50	32,45

при підвищенні температури можливе виникнення неоднорідності дозування речовин, які вводяться до складу по типу суспензії.

Порівняльний аналіз реограм мазі та основи показує, що введення лікарської речовини в основу значно впливає на реологічні параметри (рис. 3 та 4). Із введенням діючих речовин в основу зменшуються в'язкість та тиксотропність мазі. Так, при температурі 40°C структурна в'язкість мазі при градієнті швидкості зсуву 27,3 с⁻¹ у порівнянні зі структурною в'язкістю основи при тому ж градієнті швидкості зсуву зменшується у 3 рази.

Оскільки при введенні діючих речовин в основу змінюються її реологічні властивості, цікаво було дослідити вплив доданих речовин на характер та ступінь цих змін.

Реограми однокомпонентних модельних зразків мазей на поліетиленоксидній основі, які містять відповідні концентрації діючих речовин, у порівнянні з реограмами основи та комбінованого препарату одержані при температурі 20°C, наведені на рис. 5. Реограми показують, що із введенням діючих речовин тип текучості однокомпонентних систем не змінюється у порівнянні з основою та характеризується як пластичний із нижньою межею плинності. Наявність петель гістерезису свідчить про достатню тиксотропність зразків, що вивчаються. Причому слід зауважити, що при додаванні кетотіфену фумарату, диметилсульфоксиду та цинку оксиду тиксотропність зменшується, а при введенні кислоти борної — збільшується, про що свідчить зміна площі між вис-

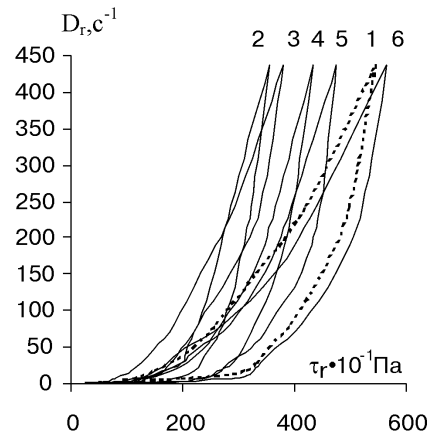


Рис. 5. Повні реограми плинності: 1 — основи; 2 — комбінованої мазі та зразків з вмістом; 3 — 5% диметилсульфоксиду; 4 — 7% цинку оксиду; 5 — 1% кетотіфену фумарату; 6 — 3% кислоти борної при $t = 20^\circ\text{C}$.

хідною та нисхідною кривими реограм. При цьому на зміни в значеннях в'язкості комбінованого препарату із усіх діючих речовин найбільше впливає введення до складу лікарського засобу диметилсульфоксиду.

Для визначення структурно-механічних характеристик досліджуваних зразків нами розраховані коефіцієнти температурного (K_t) та динамічного розрідження (K_d), які характеризують реологічні властивості препарату під час нанесення на шкірний покрив. Одержані дані наведені в табл.

Із аналізу даних таблиці видно, що K_t для комбінованого препарату вищий, ніж для основи, але це не впливає на якість нанесення та розподілу мазі на шкірі. Значення K_d комбінованого препарату та основи відрізняється в незначній мірі.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені реологічні властивості поліетиленоксидної основи та комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом в інтервалі температур від 20°C до 50°C. Визначено тип текучості, наявність тиксотропних властивостей комбінованого препарату та інтервал температур дозування мазі.

2. Встановлено характер впливу діючих речовин на реологічні та тиксотропні властивості мазі. Доведено, що розроблена мазь має добрі споживчі властивості, а за реологічними властивостями відповідає сучасним вимогам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Довга І.М., Козлова Н.Г., Замараєва О.Е. та ін. // Фармаком. — 2004. — №2. — С. 53-58.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Изд-во "Новая Волна", 2002. — 540 с.
4. Назарова О.С. // Фармаком. — 2004. — №2. — С. 59-65.
5. Общая аллергология. Т.1. / Под. ред. Г.Б.Федосеева. — С.Пб., 2001. — С. 42-382.
6. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.Р. Аллергические заболевания. — М.: Медицина, 1999. — 455 с.
7. Beltrani V.S. // Dermatol. Nurs. — 1999. — Vol. 11, №3. — P. 171-187.
8. Chiang C.H., Chen J.L., Liu Y.T., Wang D.P. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 1998. — Vol. 24, №3. — P. 213-217.

9. Correale C.E., Walker C., Murphy L., Craig T.J. // *Fam. Physician*. — 1999. — Vol. 60, №4. — P. 1191-1210.
10. *European Pharmacopoeia*. 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
11. Ganir E.M., Capulong M.C., Tahara K. // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1996. — Vol. 38, №6. — P. 702-704.
12. Iuvone T., Den Bossche R.V., D'Acqisto F. // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 128, №3. — P. 700-704.
13. Negro J.M., Sarrío F., Miralles J.C. // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. — 1995. — Vol. 23, №3. — P. 137-144.
14. Taskapan O., Harmanyeri Y. // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol. 134, №2. — P. 240-241.
15. Vena G.A., D'Argento V., Cassano N., Mastrolonardo M. // *Acta Derm. Venerol.* — 1998. — Vol. 78, №4. — P. 304-305.

УДК 615.454.1:616.5

РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ
МАЗИ С КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТОМ

В.Д.Рыбачук, И.В.Трутаев, И.А.Егоров

Изучены реологические свойства комбинированной мази с кетотифена фумаратом и влияние действующих веществ на реологические свойства мазевой основы. Изучена зависимость структурной вязкости от градиента скорости сдвига и температуры, а также определен интервал температур дозирования мази. Показано, что структурная вязкость мази уменьшается при увеличении скорости сдвига и температуры. Установлено наличие тиксотропных свойств мазевой композиции. Доказано, что по реологическим свойствам состав разработанной мази отвечает современным требованиям.

UDC 615.454.1:616.5

THE RHEOLOGICAL STUDY OF THE COMBINED OINTMENT WITH KETOTIFEN FUMARATE

V.D.Rybachuk, I.V.Trutaev, I.A.Yegorov

The rheological properties of the combined ointment with ketotifen fumarate and the influence of the active substances on the rheological properties of the ointment's base have been investigated. The dependence of a rate gradient shift and the temperature on a structural viscosity has been studied, and the interval of temperatures for dosing the ointment has been determined. The structural viscosity of the ointment has been shown to decrease with the increase in shift rate and temperature. The presence of thixotropic properties of the ointment's composition has been determined. The composition of the ointment developed has been proven to meet modern requirements in its rheological properties.

Довідник "ВФ"

Вийшли з друку методичні рекомендації

Рідкі лікарські форми: Екстемпоральна рецептура:

Метод. рекоменд. / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Н.Ф.Орловецька та ін.

За ред. О.І.Тихонова і Т.Г.Ярних. —

Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. — 160 с.

Методичні рекомендації призначені для працівників практичної фармації та медицини. У виданні наведено технологію, принципи зберігання і застосування екстемпоральних прописів з рідким дисперсійним середовищем.