



Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины

И. М. Перцев, С. А. Гуторов, Г. В. Загорий, Е. Л. Халева
Национальная фармацевтическая академия Украины

Вышло в свет первое издание Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), содержащее статьи по общим методам контроля качества лекарственных препаратов, которые существенно переработаны, дополнены и максимально гармонизированы с Европейской фармакопеей. Выполнение требований, изложенных в ГФУ, потребует от всех субъектов фармацевтической деятельности не только определенных знаний, усилий и времени на адаптацию, но и пересмотра привычных взглядов на лекарства, понятий о их качестве, подходов к созданию, изучению, организации производственных процессов, соблюдению условий хранения, а также применения.

Подтверждением сказанному может служить общая фармакопейная статья ГФУ «Unguenta». Под собирательным понятием «мази» включены все «мягкие лекарственные средства»: мази, гели, кремы, пасты, линименты, — которые «характеризуются специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения, имеют неьютоновский тип течения и могут характеризоваться определенной структурной вязкостью, псевдопластическими, пластическими и тиксотропными свойствами». Новые подходы ГФУ к определению мягких лекарственных средств требуют более детального рассмотрения приведенных выше понятий. К этому же побуждает относительно большой ассортимент мазей на фармацевтическом рынке (свыше 550 наименований), их востребованность пациентами, а также отсутствие приложения к общей фармакопейной статье, содержащего методические подходы к определению этих специфических понятий. Введение иного, чем в ГФ XI издания, определения «мази¹» продиктовано велением времени, поскольку реология и реологические методы получили широкое распространение во всех отраслях народного хозяйства [5], в том числе и медицине. Эти методы базируются на определении структурно-механических свойств различных материалов при условии, если они относятся к дисперсным системам, обладающим свойствами

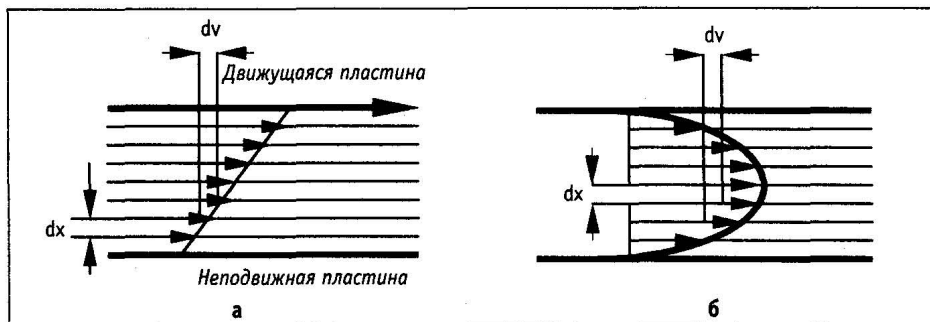


Рис. 1. Деформация жидкости между двумя пластинами (а) и в трубке (б)

к **деформации** (изменение формы или размеров) и **течению** (относительное смещение частиц материального тела без нарушения его непрерывности). В соответствии с концепцией реологии, науки о деформации и течении различных тел, к основным реологическим (или структурно-механическим) свойствам мазей относятся: **пластичность, эластичность, структурная вязкость, тиксотропность и др.**, определение которых может служить эффективным и объективным контролем их качества при производстве и хранении [8].

Мази относятся к структурированным дисперсным системам, состоящим из двух фаз (твердой и жидкой). Твердые частицы в мазях могут быть представлены как носителями, так и лекарственными субстанциями, иметь очень мелкие размеры, различную форму и образовывать пространственный структурный каркас. Микроструктура одной и той же мази в зависимости от температуры, степени и продолжительности обработки (гомогенизации), скорости охлаждения и др. факторов может изменяться. Однако при постоянстве рецептуры, технологического процесса и соблюдении режима хранения можно получить идентичную картину микроструктуры и свойств мази, что может служить показателем ее качества [7, 8].

Как показали экспериментальные исследования, большинство мазей в довольно широком интервале температур ведут себя как упругие тела, которые под влиянием деформирующих (механических) сил обладают обратной деформацией. При приложении механической силы большей, чем пре-

дельная (предел текучести для каждой мази свой), мазь способна непрерывно и необратимо деформироваться или течь. Причем этот предел текучести может проявляться ниже температуры плавления мази. Это явление объясняется увеличением кинетической энергии частиц их структурного каркаса и разрывом связей между частицами под влиянием деформирующих сил. Однако текучесть мазей, как пластических тел, отличается от текучести вязких жидкостей и не подчиняется закону Ньютона. Вязкость мазей может изменяться в широких пределах с изменением условий, в которых происходит течение, а именно: с изменением деформирующей силы (напряжение сдвига), скорости течения (градиент скорости сдвига), температуры, степени гомогенизации и других переменных факторов.

Наиболее важной реологической характеристикой, определяющей свойства дисперсной системы, является вязкость (внутреннее трение). Вязкость — это мера сопротивления при передвижении одного слоя жидкости по отношению к другому под действием внешних сил. На рис. 1 показана деформация вязкой идеальной жидкости, течение которой подчиняется закону Ньютона, находящейся между двумя взаимно параллельными пластинами, одна из которых (нижняя) неподвижна (рис. 1а), и движение жидкости в трубке (рис. 1б). Верхняя пластина площадью S сдвигается под действием силы F со скоростью v . Массу жидкости можно условно разделить на параллельные слои, которые «текут» с определенными скоростями. Если обозначить разность скоростей между двумя соседни-

¹ По ГФ XI — «Мази это мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки»

ми слоями через dv , а расстояние между ними через dx , то отношение dv/dx будет называться *градиентом скорости* D_r (c^{-1}). *Напряжение сдвига* τ (Па) определяется по формуле:

$$\tau = \frac{F}{S}$$

После некоторых преобразований уравнения вязкости Ньютона можно получить выражение, характеризующее физический смысл коэффициента вязкости (Па х с):

$$F = \eta \times SD, \text{ откуда}$$

$$\eta = \frac{F}{SD}; \text{ или: } \eta = \frac{\tau}{D}$$

где:

- F — сила сдвига;
- S — площадь, к которой приложена эта сила;
- D — скорость деформации (или градиент скорости сдвига);
- τ — напряжение сдвига;
- η — вязкость жидкости (материала, тела).

При построении графиков зависимости скорости деформации материала (D_r) от напряжения сдвига (τ) можно получить кривые его течения, которые принято делить на отдельные разновидности или типы. В том случае, когда скорость деформации (течения) материала при определенной температуре прямопропорциональна приложенному напряжению сдвига и кривая течения «а» (рис. 2) проходит через начало координат, его принято относить к классу ньютоновских (идеальных) жидкостей, например, вода, спирты, растительные и минеральные масла, полиэтиленоксид-400, «Эсилон-5» и др. Течение растворов полимеров, слабоконцентрированных коллоидных систем и гелей обычно характеризуется кривой «б».

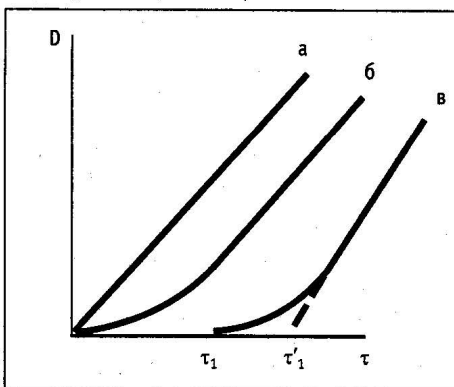


Рис. 2. Характеристика различных материалов с учетом их скорости деформации (D_r) от приложенного напряжения сдвига (τ)

В фармацевтической практике наиболее часто используются дисперс-

ные системы, которые не подчиняются закону Ньютона. Их вязкость при заданных температуре и давлении не остается постоянной и зависит от напряжения сдвига. В этих системах зависимость «напряжения сдвига» (τ) от «скорости сдвига» (D) имеет нелинейный характер. Такие системы называют неньютоновскими, или аномальными, в которых начало кривой «в» не совпадает с началом координат. При малых скоростях сдвига их структура разрушается и полностью восстанавливается (в этом случае система имеет наибольшую вязкость). С увеличением скорости сдвига разрушение структуры начинает преобладать над восстановлением, и вязкость уменьшается. При больших скоростях сдвига структура полностью разрушается и система начинает течь. Минимальное значение величины напряжения сдвига (τ_1), необходимое для начала течения системы, называется первым пределом текучести. При дальнейшем увеличении напряжения сдвига на отрезке τ_1 – τ'_1 наблюдается некоторый период псевдопластического течения (кривая текучести имеет вогнутость), после чего наступает истинное пластичное течение, которое на реограмме представлено прямой линией. К системам с пластичным течением относятся большинство мягких лекарственных средств.

Многие мази и высокомолекулярные соединения относят к тиксотропным системам, реологические свойства которых определяются не только скоростью сдвига, но и продолжительностью сдвига. Тиксотропность — это свойство дисперсной системы изменять свою структуру под влиянием механических воздействий и восстанавливать прежнюю структуру после прекращения этого воздействия. При графическом изображении этих процессов в координатах: скорость сдвига — напряжение сдвига, «восходящая» кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой, характеризующей восстановление системы, и объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Такое поведение тиксотропной системы принято называть гистерезисом, а реограмму, отражающую эти процессы, — «петлей гистерезиса». Ширина «петли гистерезиса» может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсной системе и характеризует намазываемость и распределение на поверхности, способность к наполнению туб при фасовке, выдавливаемость из туб и другие свойства мази.

В настоящее время экспериментально определен диапазон основных реологических характеристик (реологические оптимумы консистенции и намазываемости) гидрофильных и липофильных мазей, определяющих их оптимальную консистенцию с потребительской точки зрения [1, 2, 6]. Для оценки консистенции мази строят реограммы ее текучести в диапазоне скоростей сдвига от 1,5 до 1312 c^{-1} при 20°C (предполагаемая температура хранения мази). Реологический оптимум консистенции в этом диапазоне скоростей сдвига для гидрофильных мазей характеризуется пределом текучести 45–160 Па и эффективной вязкостью 0,34–108 Па · с (ограничен кривыми АБ и ВГ на рис. 3). Для мазей, имеющих липофильный характер, реологический оптимум консистенции определяется пределом текучести 35–140 Па и эффективной вязкостью 0,32–93,3 Па · с.

На рис. 4 графически изображен реологический оптимум намазываемости на кожный покров (площадь АБВГДЕКЛМ)² гидрофильных мазей, который характеризуется скоростями сдвига 125–275 c^{-1} и развивающимися

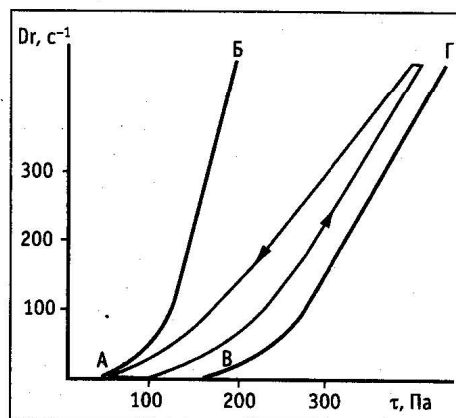


Рис. 3. Оптимум консистенции гидрофильных мазей (АБ–ВГ) и реограммы течения мази «Метрокаин»

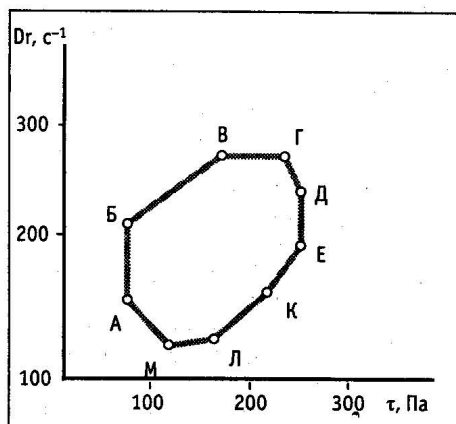


Рис. 4. Реологический оптимум намазываемости гидрофильных мазей

² Реологические оптимумы консистенции и намазываемости мазей на кожный покров установлены путем корреляции данных инструментального и органолептического методов оценки потребительских свойств с использованием производственных образцов и модельных мазиобразных систем [1, 2]

при этих скоростях напряжениями сдвига 87–250 Па. Намазываемость липофильных мазей можно считать удовлетворительной, если при скоростях сдвига 190–320 с⁻¹ возникает напряжение сдвига в диапазоне 115–240 Па.

В последнее время реологические характеристики все чаще используются при разработке новых составов мазей [3, 6] и организации их производства [4, 5, 7].

На реологические свойства дисперсных систем могут влиять химическая природа входящих компонентов, межмолекулярные силы взаимодействия между ними и дисперсной средой, pH, температура, способ и продолжительность механического воздействия на систему и другие факторы [7, 8].

Таким образом, мягкие лекарственные средства со стандартными свойствами могут быть получены только при условии применения современной высокомеханизированной технологии, соблюдения правил надлежащей производственной практики, наличия и использования объективных методов

определения их основных реологических параметров.

Реологические характеристики в значительной мере определяют качество мази и должны контролироваться на

протяжении всего ее жизненного цикла (от разработки состава до использования), включая такой важный этап, как технологический процесс и его аппаратное оснащение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркуша А. А. *Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции*. Дисс. ... канд. фарм. наук. — Харьков, 1982. — 192 с.
2. Аркуша А. А., Перцев И. М. *Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм / Информационное письмо*. — К.: РЦНМИ МЗ УССР, вып. 10 по проблеме «Фармация», 1983. — 2 с.
3. Ляпунов А. Н., Воловик Н. В. *Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком*. — 2001. — № 2. — С. 52–61.
4. Ляпунов Н. А., Хованская Н. П., Безуглая Е. П., Долейко Н. В. *К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств // Фармаком*. — 1999. — № 2. — С. 36–41.
5. Мачихин Ю. А., Махичин С. А. *Инженерная реология пищевых материалов*. — М.: Легкая и пищевая промышленность, 1981. — 216 с.
6. Перцев И. М., Аркуша А. А., Гунько В. Г. *Использование структурно-механических характеристик при разработке новых медицинских мазей // Физико-химическая механика дисперсных систем и материалов*. — К.: Наукова думка, 1983. — Ч. 2. — С. 262–263.
7. Тенцова А. И., Грецкий В. М. *Современные аспекты исследования и производства мазей*. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
8. Цагарешвили Г. В., Башура Г. С. *Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их определения*. — Тбилиси: Мецниереба, 1969. — 96 с.