

## ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С НИМОДИПИНОМ

Кафедра технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета;  
Украина, 69096, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26;  
тел. (061) 224-69-23. E-mail: gladishevvv@gmail.com

Изучены реологические свойства суппозитория с нимодипином на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2% моноглицеридов, дистиллированных в зависимости от терморегима суппозиторных масс. Выявлено, что температура проведения технологических операций гомогенизации и разлива суппозитория 50–55° С является оптимальной, обеспечивая необходимую текучесть суппозиторной массы при равномерном распределении в ней действующих и вспомогательных веществ.

*Ключевые слова:* нимодипин, суппозитории, температура техпроцесса, тиксотропность, «механическая стабильность».

V. V. GLADYSHEV, V.V. NAGORNY, N.N. MALECKY, L. N. VANIOSOVA

### STUDY OF REOLOGICAL PROPERTIES OF NIMODIPIN SUPPOSITORIES

Department of technology of medications Zaporozhye state medical university,  
Ukraine, 69096, Zaporozhye, Mayakovskiy avenue, 26; tel. (061) 224-69-23. E-mail: gladishevvv@gmail.com

Reological properties of nimodipin suppositories on poly (ethylene oxide) basis with 2% distillide monoglyceride depending on temperature conditions of suppository masses were studied. Temperature 50–55° C for technological operations of homogenization and pouring out suppository provided with necessary fluidity of suppository mass, even distribution of active substances and excipients and it was determined as optimal.

*Key words:* nimodipin, suppositories, temperature for technological process, thixotropy, «mechanical stability».

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения – это мировая проблема не только медицинской, но и социальной значимости. Раскрытие механизмов в формировании ишемического повреждения мозга расширило представления о стратегии патогенетического лечения ишемического инсульта [5, 10, 11].

Одним из патогенетически обоснованных путей фармакотерапевтического воздействия при ишемических поражениях мозга является применение препаратов, воздействующих на кальциевые каналы, в частности нимодипина [6, 26]. Механизм действия нимодипина обусловлен его взаимодействием со специфическими местами связывания потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов клеточной мембраны L-типа [3, 9, 19].

На современном фармакотерапевтическом рынке стран СНГ нимодипин представлен в форме таблеток 30 мг (нимотоп – Германия, «Байер»; нимодипин-ГЕК-САЛ – Швейцария, «Сандоз»; немотан – Кипр, «Медокеми»; нимопин – Индия, «Симпекс»; нимодипин – Украина, Борщаговский ХФЗ) и в форме 0,02%-ного раствора для инфузий (нимотоп – Германия, «Байер», нимопин – Индия, «Симпекс») [13, 20].

Надлежащее внутривенное применение нимодипина ввиду особенностей фармакокинетики при данном способе введения возможно осуществить только в отделениях интенсивной терапии, где имеются соответствующее оборудование и подготовленный персонал [27, 28].

Пероральный же путь введения не обеспечивает желательной скорости наступления терапевтического эффекта, приводит к частичной инактивации нимодипина ферментами желудочно-кишечного тракта. Также сохраняется проблема химической модификации лекарственного вещества при прохождении через печень (феномен «первого прохождения через печень») [4, 12, 15].

Перспективной альтернативой в данном случае является использование трансмукозных путей введения нимодипина, в частности, ректального в соответствующих лекарственных формах. Это позволит повысить его биодоступность, эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами и обеспечит практическую неврологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством [1, 14, 24]. На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании физико-химических, биофармацевтических и микробиологических исследований предложена ректальная лекарственная форма нимодипина – суппозитории, содержащие 0,05 г лекарственного вещества на полиэтиленоксидной основе (соотношение ПЭО<sub>1500</sub> и ПЭО<sub>400</sub> 9:1) с добавлением 2% моноглицеридов дистиллированных [7, 17, 18].

Консистентные свойства суппозиторных масс оказывают непосредственное влияние на технологические параметры процесса изготовления ректальных лекарственных форм. При этом температурный фактор для суппозитория на липофильных основах является определяющим для начала высвобождения, всасывания лекарственных веществ и степени их биологической доступности [22, 23].

Целью настоящей работы является изучение реологических свойств ректальной лекарственной формы нимодипина в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозитория.

### Материалы и методы исследования

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе с моноглицеридами дистиллированными (2% от массы носителя) проводили при помощи

### Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе при температуре 37° С

Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	503,97	167,99	1312	573,43	0,44
5,4	522,91	96,84	729	573,43	0,79
9	548,17	60,91	437,4	573,43	1,31
16,2	573,43	35,40	243	573,43	2,36
27	573,43	21,24	145,8	573,43	3,93
48,6	573,43	11,80	81	573,43	7,08
81	573,43	7,08	48,6	573,43	11,80
145,8	573,43	3,93	27	573,43	21,24
243	573,43	2,36	16,2	573,43	35,40
437,4	573,43	1,31	9	540,13	60,02
729	573,43	0,79	5,4	511,43	94,71
1312	573,43	0,44	3	493,64	164,55

ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37° С и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы [2, 22, 23].

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторные композиции помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при соответствующих температурах. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при двенадцати последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структуры изучаемой системы проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из двенадцати скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем.

О степени разрешения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», которую вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [21].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе с моноглицеридами дистиллированными (2% от массы носителя) при температуре 37° С представлены в таблице 1.

Они свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Реограмма течения суппозиторной массы с нимодипином при температуре 37° С представлена на рисунке 1.

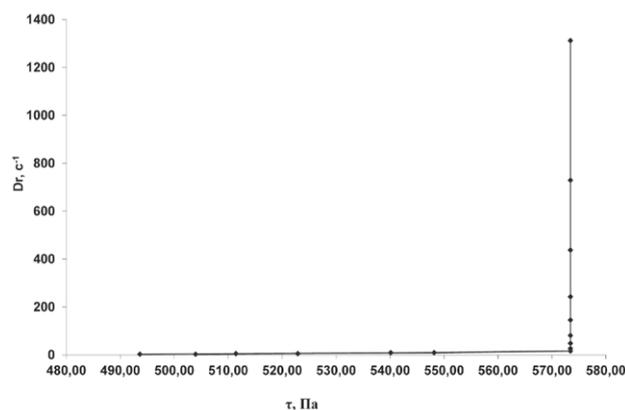


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе при температуре 37° С

Анализ реограммы показывает, что имеет место образование восходящей и нисходящей ее ветвями так называемой «петли гистерезиса», что указывает на наличие в структуре суппозиторной массы восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей. Участок прямой на реограмме указывает на разрушение структуры. Значение «механической стабильности» суппозиторной массы составляет 1,02, что подтверждает тиксотропные свойства композиции, которые обеспечивают восстановление ее структуры после механических воздействий во время технологического процесса и равномерное распределение биологически активного вещества в лекарственной форме.

Последующие исследования реологических свойств суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе проводили при 50° С с учетом диапазона температур, принятых в технологическом процессе приготовления данной лекарственной формы [8, 16, 22, 25].

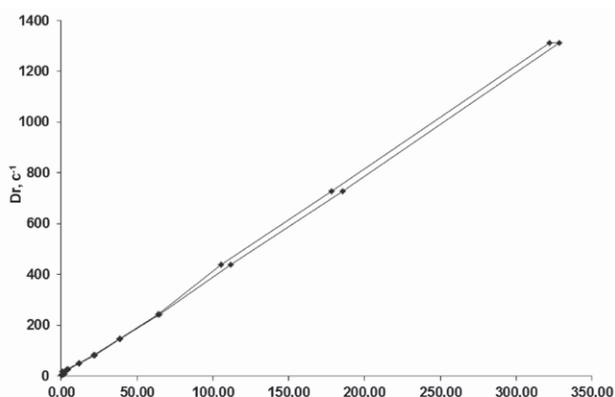
Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с нимодипином на

**Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе при температуре 50° С**

Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
3	0,57	0,29	1312	322,01	0,17
5,4	1,15	0,27	729	178,51	0,18
9	2,30	0,26	437,4	105,62	0,19
16,2	2,87	0,25	243	63,71	0,20
27	4,59	0,24	145,8	38,46	0,21
48,6	12,05	0,23	81	21,24	0,22
81	22,39	0,22	48,6	11,48	0,23
145,8	39,03	0,21	27	4,02	0,24
243	64,86	0,20	16,2	1,72	0,28
437,4	111,93	0,19	9	0,75	0,28
729	185,40	0,18	5,4	0,67	0,29
1312	328,33	0,17	3	0,57	0,29

полиэтиленоксидной основе при температуре 50° С представлены в таблице 2.

Реограмма течения этой суппозиторной массы с нимодипином при той же температуре представлена на рисунке 2.



**Рис. 2.** Реограмма течения суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе при температуре 50° С

Полученные данные указывают на то, что вязкость системы при повышении температуры до 50° С падает почти до значений ньютоновских жидкостей. Однако различие значений предельных напряжений сдвига и эффективной вязкости на восходящей и нисходящей кривой реограмм указывает на то, что система в незначительной степени еще сохраняет свойства структурированных систем. Также это подтверждает наличие на реограмме течения композиции восходящей и нисходящей ветвями «петли гистерезиса». Доминирование тиксотропных свойств в изучаемой суппозиторной массе подтверждает рассчитанное незначительное значение «механической стабильности» композиции, составляющее 1,05. Это указывает на равномерное распределение нимодипина в суппозиторной композиции при температуре 50° С.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Проведено изучение консистентных свойств суппозиторной массы с нимодипином на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2% монолицеридов дистиллированных при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так и при применении и длительном хранении.

2. Выявлено, что при повышении температуры до 50° С эффективная вязкость суппозиторной массы с нимодипином существенно снижается, но в ней по-прежнему доминируют восстанавливающиеся коагуляционные связи.

3. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозиторий с нимодипином на полиэтиленоксидной основе (процессы смешивания, гомогенизации, розлива в формы) в пределах 50–55° С обеспечивает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллах Жумаа Алмохамад, Гладышев В. В., Лисянская А. П., Кечин И. Л. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозиторий с каптоприлом // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV. № 2. – С. 102–104.

2. Алмохамад Жумаа Абдуллах, Бурлака Б. С., Гладышева С. А., Романова Д. М. Изучение влияния температурного фактора на структурно-механические свойства суппозиторий с каптоприлом // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 72–75.

3. Билецкий С. В., Петринич О. А., Казанцева Т. В. Роль антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии //

Внутренняя медицина. – 2008. – № 1 (7). – Режим доступа к журн.: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4399>.

4. Бойцов С. А. Новые российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии: что в них нового // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7. № 5. – С. 346–355.

5. Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2005. – № 2. – С. 4–10.

6. Верещагин Е. И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме // *Медицина неотложных состояний*. – 2009. – № 2 (21). – С. 21–35.

7. Гладышев В. В., Кечин И. Л., Пухальська І. О., Рогачов І. О., Курпаяніді В. І. Виготовлення супозиторіїв з німодипіном в умовах аптеки // *Інформ. лист МОЗ України*. – 2012. – Вип. 40 з пробл. «Фармація». – 2012. – № 391. – С. 4.

8. Головкин В. А., Головкин В. В., Ткаченко Ю. П. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии. – Запорожье: «Просвіта», 2006. – 140 с.

9. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Платонова И. А. Терапия ишемического инсульта // *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 05. № 8. – Режим доступа к журн.: <http://www.consilium-medicum.com/article/14236>.

10. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. (и др.) // *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 05. № 5. – Режим доступа к журн.: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/14179>.

11. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2007. – № 8. – С. 4–10.

12. Кечин И. Л. Вплив німодипіну в полімерних плівках на циркуляторні й метаболічні порушення в головному мозку при експериментальній гострій гіпертонічній енцефалопатії // *Вісник наукових досліджень*. – 1999. – № 2. – С. 43–45.

13. КОМПЕНДИУМ-2012 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2012. – 2320 с.

14. Лисянская А. П., Кечин И. Л. Разработка и биофармацевтические исследования суппозиторий с эналаприла малеатом // *Запорожский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 13. № 3. – С. 83–85.

15. Нагорный В. В., Головкин В. А., Кечин И. Л. Сравнительное математическое моделирование фармакокинетики нимодипина // *Сборник науч. статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»*. – Запорожье, 2001. – Вип. 7. – С. 235–238.

16. Пат. 2412687 Российская Федерация, МПК C2 A61K8/04, A61K9/16, A61K9/48, A61K31/437. Стабильная твёрдая дисперсия производного винка-алкалоида и способы её получения / Заявители Ж. Бугаре, Э. Левер, М.-Д. Ибарра; патентообладатель П. Ф. Медикаман. – № 2007124572/15; заявл. 20.12.2005; опубл. 10.01.2009. – Режим доступа к патенту: <http://www.findpatent.ru/patent/241/2412687.html>.

17. Рогачев И. О., Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Кечин И. Л. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиторий // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2011. – Вип. XXIV. № 3. – С. 74–77.

18. Рогачев І. О., Количева Н. Л. Вивчення мікробіологічної чистоти ректальних супозиторіїв з німодипіном // *Мат. XVI Міжнарод. мед. конгресу студ. та мол. вчених*. – Тернопіль, 2012. – С. 278.

19. Скворцова В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // *Неврологический журнал*. – 2001. – № 3. – С. 4–9.

20. Vidal 2012. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2012. – 1664 с.

21. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.

22. Тихонов О. І., Кривов'яз О. В., Зубченко Т. М. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту пилку квіткового // *Вісник фармації*. – 2010. – № 4 (64). – С. 3–6.

23. Фади Ал Зедан, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Нагорный В. В. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с амлодипином // *Запорожский медицинский журнал*. – 2013. – № 1 (76). – С. 63–66.

24. Фади Ал Зедан, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Кечин И. Л. Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном // *Медична хімія*. – 2011. – Т. 13. № 2 (47). – С. 72–75.

25. Цагареишвили Г. В., Головкин В. А., Грошовый Т. А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты). – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.

26. Черный В. И., Островая Т. В., Черный Е. В. (и др.). Патофизиологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза // *Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва*. – 2005. – Т. 6. № 1 (д). – С. 110–113.

27. Klein M., Fesl G., Pfister H. W., Straube A. (et al.) Intra-arterial nimodipine in progressive postpartum cerebral angiopathy // *Cephalalgia*. – 2009. – Vol. 29. № 2. – P. 279–282.

28. Xiong R., Lu W., Yue P. (et al.). Distribution of an intravenous injectable nimodipine nanosuspension in mice // *J. pharm. pharmacol.* – 2008. – Vol. 60. № 9. – P. 1155–1159.

Поступила 25.10.2013

**Д. А. ДОМЕНЮК<sup>1</sup>, А. Г. КАРСЛИЕВА<sup>1</sup>, С. И. РИСОВАННЫЙ<sup>2</sup>,  
О. Н. РИСОВАННАЯ<sup>2</sup>, Л. В. ТАШУЕВА<sup>2</sup>, Ж. С. ОРФАНОВА<sup>2</sup>, Е. Н. ИВАНЧЕВА<sup>2</sup>**

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ РЕСТАВРАЦИЙ

<sup>1</sup>Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru,

<sup>2</sup>кафедра стоматологии ФПК и ППС  
Кубанского государственного медицинского университета,  
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Кубанонабережная, 52/1;  
тел. 8 (861) 262-38-96. E-mail: stomatologia.fpk@qip.ru