

УДК 615.282:615.454.1

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕЛОКСИКАМА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Мустафин Р.А., Насыбуллина Н.М., Поцелуева Л.А.

ГОУ ВПО «Казанский Государственный медицинский университет»,  
Казань, Россия

При выборе рациональной технологии изготовления и оптимизации составов мазей и гелей с нестероидным противовоспалительным средством – мелоксикамом (МК) важно изучение реологических свойств данных лекарственных форм (ЛФ). Статья посвящена изучению реологических свойств мазей и гелей МК. Исследования, проведенные авторами, позволили определить факторы, влияющие на реологические свойства изучаемых ЛФ МК и охарактеризовать исследуемые образцы мазей и гелей МК, как структурированные дисперсные системы.

**Ключевые слова:** мази, гели, мелоксикам, реологические показатели, вязкость, напряжение сдвига, скорость сдвига

### Введение

На сегодня поиск высокоэффективных лекарственных средств для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата приобретает большую актуальность, среди которых перспективными считаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), так как именно они составляют основу лечения суставных синдромов и представляют собой обширную по химическому строению и фармакологическим эффектам группу лечебных средств. Наиболее известным из НПВС является мелоксикам (МК) [1], встречающийся в пероральных ЛФ и обладающий ulcerогенностью (*от лат. слова "ulcero" - "ульцерозный", т.е. приводящий к изъязвлению слизистой желудочно-кишечного тракта*). Можно было предположить, что ЛФ для наружного применения, в т.ч. «собственно мази», обозначаемые далее по тексту как «мази» и гели [2] должны быть лишены данного недостатка, что и определило попытку их создания. В соответствии с концепцией реологии - науки о деформации и течении различных тел, к структурно-механическим свойствам мазей отно-

сятся: пластичность, структурная вязкость и тиксотропность (*свойство дисперсных систем разжижаться вследствие механической обработки*), определение которых может служить объективным контролем качества лекарственных форм при производстве и хранении [3].

**Целью исследования** явилось изучение реологических свойств лекарственных форм МК для наружного применения в процессе их производства и хранения.

### Материалы и методы исследования

Объектами исследования явились образцы 1% мазей МК на различных основах (табл. 1).

Для исследования структурно-механических свойств (табл.1) было изучено 7 модельных образцов мазей и гелей с МК, в т.ч. образцы 1 и 2, представляющие собой гели МК на основе ГЭЦ в концентрации 1,8 и 2,4 %, образцы 3 и 4 – гели МК на карбополе-940 с содержанием последнего 0,8 % и 1% соответственно, образцы 5 и 6 – мази МК на основе ПЭГ – 400 и ПЭГ-4000 в различных соотношениях, и, наконец, образец 7 – препарат сравнения – 1% гель натриевой соли диклофенака.

Таблица 1

Изучаемые лекарственные формы мелоксикама для наружного применения

Образцы исследования	Состав лекарственных форм МК для наружного применения
Образец 1	1% гель МК на основе 1,8 % ГЭЦ
Образец 2	1% гель МК на основе 2,4 % ГЭЦ
Образец 3	1 % гель МК на основе 0,8 % карбопола - 940
Образец 4	1 % гель МК на основе 1 % карбопола - 940
Образец 5	1 % мазь МК на основе ПЭГ (ПЭГ-400 и ПЭГ- 4000 в соотношении 90:10 )
Образец 6	1 % мазь МК на основе ПЭГ (ПЭГ-400 и ПЭГ-4000 в соотношении 80:20 )
Образец 7 (препарат сравнения)	1% гель диклофенака – натрия

Примечание: ГЭЦ – гидроксэтилцеллюлоза, ПЭГ – полиэтиленгликоль;

Известно, что большинство мазей и гелей под влиянием механических сил ведут себя как упругие тела, обладающие обратимой деформацией. При этом с изменением условий, в т.ч. деформирующей силы (*напряжения сдвига*), скорости течения (*градиента скорости сдвига*), температуры, степени гомогенизации и других переменных факторов, изменяется и вязкость мазей, гелей в довольно широких пределах [6]. В связи с этим для нас с помощью ротационного вискозиметра «Реотест-2» (*Германия*) представляло интерес изучение реологических показателей образцов мазей и гелей МК (табл.1), проведенное с помощью вискозиметра «Реотест-2» - двухсистемного прибора, состоящего из цилиндрического измерительного устройства, в котором исследуемая система находится в кольцеобразном зазоре системы соосных цилиндров и устройств "Конус-плита" [4,5]. Исследования проводили на базе кафедры химии и технологии переработки эластомеров Казанского государственного технологического университета (*зав. кафедрой - д.т.н., профессор С.И. Вольфсон*). Каждый образец мази и геля МК помещали в измерительный резервуар и после включения прибора постепенно увеличивали скорость вращения цилиндра ( $\tau$ ) от первой до 12-й. После достижения максимального для данного прибора значения касательного напряжения сдвига скорость вращения уменьшали в обратном направлении с 12-й до первой. Для модельных образцов мазей и гелей МК рассчитывали для каждой скорости вращения цилиндра по показаниям виско-

зиметра ( $\alpha$ ) значения касательного напряжения сдвига ( $\tau$ ) и значения эффективной вязкости ( $\eta$ ). Для этого пользовались формулами 1 и 2 [3-5]:

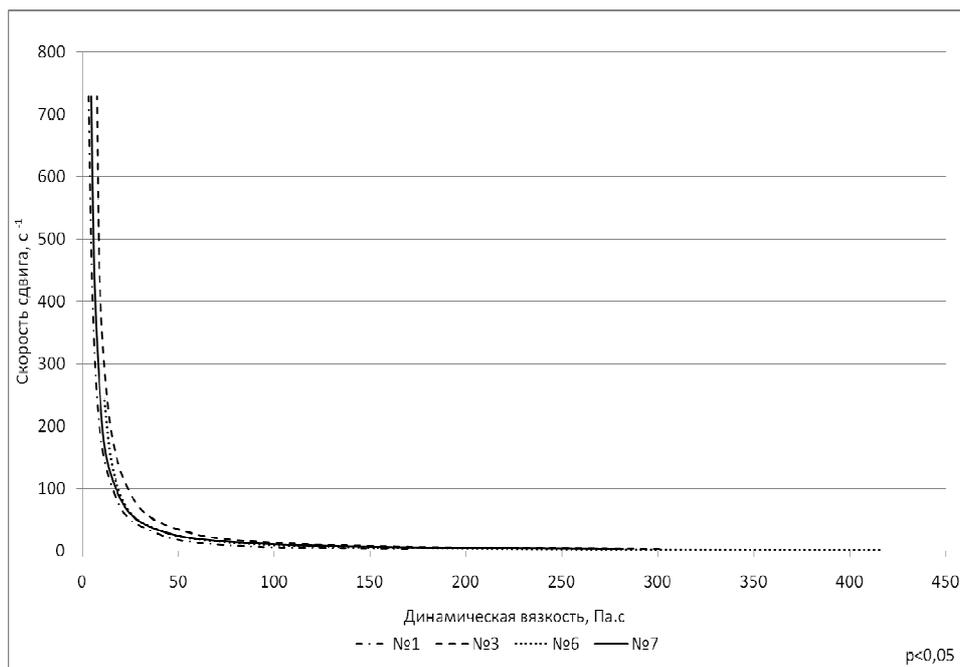
$$\tau = Z\alpha \quad (1) \quad \text{и} \quad \eta = \tau/D \quad (2), \text{ где}$$

Z - постоянная цилиндра;  
 $\eta$  - эффективная вязкость, Па·с;  
 $\tau$  - напряжение сдвига, Па·с;  
D - скорость сдвига, с<sup>-1</sup>;

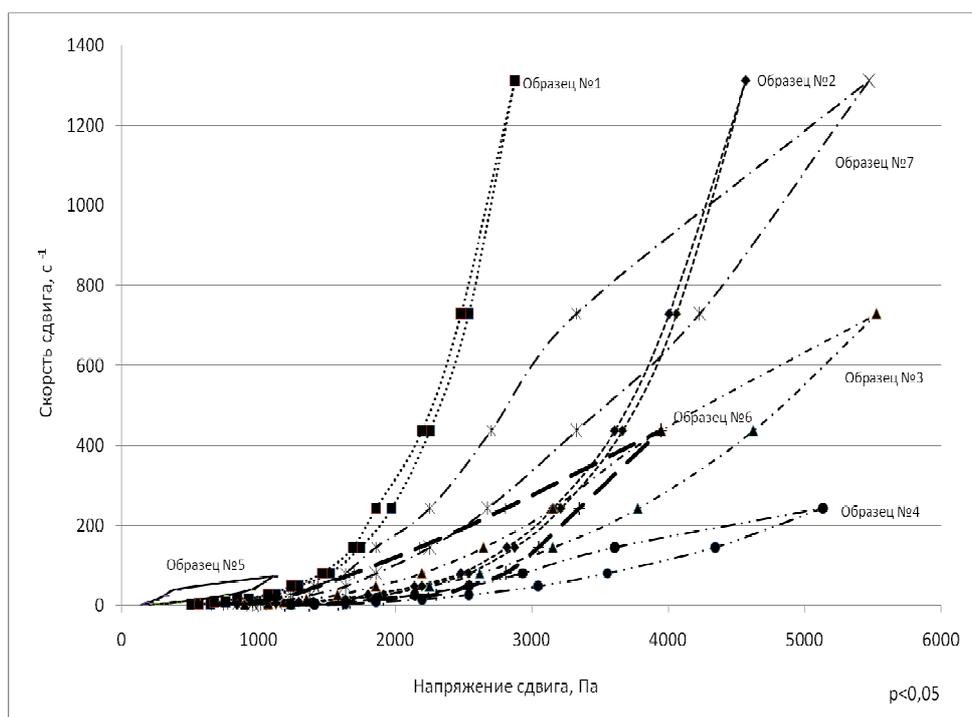
По рассчитанным значениям для каждого образца мази и геля с МК строили графики зависимости средних значений касательного напряжения сдвига ( $\tau$ ) и эффективной вязкости ( $\eta$ ) от градиента приложенной скорости (рис. 1 и 2), по которым судили о типе течения системы и о наличии тиксотропных свойств.

Как видно из рис.1, у всех исследуемых нами образцов мазей и гелей МК наблюдается обратно пропорциональная зависимость значений эффективной вязкости от значений скорости сдвига во всем интервале скоростей.

Для исследования тиксотропных свойств изучаемых образцов мазей и гелей МК строили кривые, полученные в результате деформации данных образцов в координатах "скорость сдвига - напряжение сдвига" (рис. 2). Полученные кривые образцов мазей и гелей МК (*так называемые «реограммы течения»*) имеют нелинейный характер и описываются 2 линиями по «восходящей и нисходящей», образуя, так называемую «петлю гистерезиса». «Восходящая» кривая характеризует разрушение системы и отличается от «нисходящей» кривой тем, что характеризует



**Рис. 1.** Зависимость эффективной вязкости  $\eta$  от скорости сдвига  $D$  в образцах мазей и гелей МК



**Рис. 2.** Реограммы течения образцов мазей и гелей МК

восстановление системы, сохраняющей остаточную деформацию после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Наличие восходящих и нисходящих кривых (рис. 2), образующих петли гистерезиса указывает на то, что исследуемые образцы 1% мазей и

гелей МК обладают тиксотропными свойствами, а это значит, что они характеризуются хорошей намазываемостью и хорошей способностью к выдавливанию из туб.

Дополнительно проводили оценку влияния концентрации структурообразова-

теля на реологические свойства изучаемых образцов 1% мазей и гелей МК.

Оценка проведенных исследований позволила выявить следующее. Согласно рис.2 исследуемые образцы 1% мазей и гелей МК имеют неодинаковую площадь «петли гистерезиса». Так, у образцов 1 и 2 (гелей МК, изготовленных на основе ГЭЦ) площадь «петли гистерезиса» намного меньше по сравнению с остальными образцами 1 % гелей и мазей МК, изготовленных на карбополе-940 и на основе ПЭГ. При этом максимальная площадь «петли гистерезиса» была отмечена у препарата сравнения (образец 7 - 1% гель диклофенака-натрия на карбополе). Наиболее близким по величине площади гистерезисной петли к стандарту является образец 3 (1 % гель МК на основе 0,8 % карбопола-940.) Также, нами было показано, что изменение количества действующего вещества (МК), вводимого в гелевую основу в интервале значений от 0,5 % до 2 %, не оказывает влияния на реологические показатели, в то время как изменение количества самого структурообразователя существенно отражается на реологии мазей и гелей МК.

**Выводы:** Исследуемые 1 % мази и гели мелоксикама обладают тиксотропностью, пластичностью и относятся к классу бингамовских систем\*. При этом 1% гель мелоксикама на основе карбопола-940 в концентрации 0,8 % по своим реологическим характеристикам приближается к препарату сравнения.

*\*Примечание: Бингамовские системы (неньютоновские жидкости) в отличие от ньютоновских систем (вода, масло, глицерин, бензин) в состоянии покоя не обладают большой подвижностью и наличием касательных напряжений сдвига.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Годзенко А.А. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромов / Русский медицинский журнал, 2006.– Т. 14.– № 25.– С. 1846–1848.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. – 11-е изд., доп. – М.: «Медицина», 1990. – 400 с.– С. 145.
3. Кутузова И.В., Степанов Ю.В., Бабанова Н.К., Тенцова А.И. Реологические свойства мазей с полиненасыщенными жирными кислотами микробиологического происхождения / Фармация – 1991 - Т.40 - С.30-35.
4. Насыбуллина Н.М., Астраханова М.М., Алексеев К.В. Реологические свойства гелей противовоспалительного действия на полимерных основах / Сб. науч. тр. НИИ фармации: "Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения". - М., 1998. – т. 37. - ч.1. - С.253 - 259.
5. Насыбуллина Н.М., Астраханова М.М., Гузев К.С. Исследования реологических свойств эмульсионных мазевых основ, содержащих эмульгатор N 1 и эмульсионный воск / Там же. - С.260 - 265.
6. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
7. Абрамов Ю.Г., Корочанская С.П. Состояние антиоксидантной системы крови при болезни Рейно / Фундаментальные исследования, № 9, 2009 – С. 22-24.

### EXAMINATION OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF MELOXICAM DOSAGES FORMS FOR OUTWARD APPLICATION

Mustafin R.A., Nasibullina N.M., Potselueva L.A.

*Kazan Medical University, Kazan, Russia*

While choosing rational technique for production and optimization of structure of ointments and gels containing meloxicam (MX), a nonsteroidal antiinflammatory drug, it is necessary to study rheological properties of these dosages forms. This article is dedicated to examination of rheological properties of ointments and gels containing MX. Examination accomplished by the authors of the present article allowed to determine factors affecting the rheological properties of the dosages forms under study and to characterize test samples of ointments and gels containing MX as structured dispersed system.

Keywords: ointments, gels, meloxicam, rheological indexes, viscosity, yield value, shear rate