

УДК 615.454.811.014.015

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПОВЕРХНОСТНОГО НАТЯЖЕНИЯ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ МАТРИЦЫ С ТАУРИНОМ****¹Огай М.А., ²Лосенкова С.О., ³Степанова Э.Ф., ²Кириллов С.К., ²Максименкова К.И.,
¹Великанова Н.А., ⁴Пантюхин А.В.**¹ГОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж;²ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», Смоленск;³ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», Пятигорск;⁴ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»,
Саратов, e-mail: marinfarm@yandex.ru

Определено поверхностное натяжение адгезивной матрицы трансдермального пластыря с таурином методом отрыва кольца. Введение ПЭГ-400 изменяет характер течения пластырной массы и его технологические характеристики. Пластырная масса приобретает свойства упругости и сохраняет форму. Процесс можно объяснить гидрофиллизацией молекул ПЭГ, в результате чего они приобретают определенную форму, придавая пластырю необходимые структурно-механические свойства. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о снижении значения силы поверхностного натяжения пластырной массы под действием ультразвука. По-видимому, это связано с тем, что под действием ультразвука солубилизирующий эффект ПЭГ-400 увеличивается (коэффициент поверхностного натяжения δ снижается на 7,23%).

Ключевые слова: трансдермальный пластырь, таурин, адгезивная матрица, поверхностное натяжение**DEFINITION OF SIZE OF SUPERFICIAL TENSION TRANCT THE SKIN
OF THE MATRIX WITH TAURIN****¹Ogaj M.A., ²Losenkova S.O., ³Stepanova E.F., ²Kirillov S.K., ²Maksimenkova K.I.,
¹Velikanova N.A., ⁴Pantjuhin A.V.**¹The Voronezh state university, Voronezh;²Smolensk state medical academy, Smolensk;³Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk;⁴The Saratov state medical university of Century and. Razumovsky, Saratov, e-mail: marinfarm@yandex.ru

The superficial tension adgesive a matrixes through a skin a plaster with taurine a method of a separation of a ring is defined. Introduction PEG-400 changes character of a current emplastic weights and its technical characteristics. The plastyrnaja weight gets properties of elasticity and keeps the form. It is possible to explain process hydrophilizatione molecules PEG therefore they get the certain form, giving emplastic necessary structurally-mechanical properties. The data obtained as a result of research testifies to decrease in value of force of a superficial tension emplastic weights under the influence of ultrasound. Apparently, it is connected by that under the influence of ultrasound solubilizire effect PEG-400 increases (factor of a superficial tension δ decreases on 7,23%).

Keywords: trance the skin a plaster, taurine, adgesive a matrix, a superficial tension

Полимерные системы доставки препарата – постоянно развивающаяся область терапии. Главным образом используются, чтобы достигнуть или временного, или пространственного контроля доставки лекарственного препарата. По существу, полимерные транспортные средства позволяют лекарственному средству быть переданными в течение расширенного промежутка времени и к локальному участку действия. Они разработаны, чтобы увеличить безопасность препарата и эффективность и улучшить совместимость с организмом пациента. Несомненными достоинствами этих лекарственных форм является поддержание терапевтического уровня препарата, уменьшение профиля побочного эффекта, частоты приема.

Управляемо-высвободительная функция систем доставки препарата дает возможность молекулам лекарственного вещества использовать врожденные кинетические

свойства в частности, в составе полимерных транспортных средств.

Один из видов полимерной системы доставки препарата является трансдермальная терапевтическая система (ТТС).

ТТС – устройства с определёнными конструктивными особенностями, позволяющими длительно дозировать лекарственное вещество (ЛВ) в заданном временном интервале.

Современные ТТС получают всё большее распространение благодаря экономичности целенаправленного использования лекарственных субстанций, что позволяет снизить необходимое их количество в 100 раз (иногда в 1000 раз) при сохранении эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты – доступнее. В настоящее время ни один другой тип существующих систем не обеспечивает такого простого регулирования дозы ЛВ, как ТТС.

ТТС обладают многочисленными достоинствами как биофармацевтического, так и технологического плана. Биологически активные соединения проникают через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентрации по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой в данном случае выступает кожа. Количество поступившего в организм лекарственного вещества легко регулируется площадью наклеиваемой ТТС.

Целью наших исследований было измерение величины поверхностного натяжения трансдермальной адгезивной матрицы с таурином. Трансдермальный пластырь с таурином предназначен для коррекции метаболических нарушений, в том числе для профилактики сахарного диабета, нормализации липидного спектра крови. Стабилизация течения болезней и в некоторых случаях, уменьшение уровня сахара в крови является следствием мембранных изменений и соответственно метаболизма углеводов.

На основании проведенных экспериментальных биофармацевтических и технологических исследований, нами сконструирована адгезивная масса с целью последующего производства трансдермального пластыря с таурином. В качестве вспомогательных веществ использовали полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400), пропиленгликоль-1,2, поливинилпирролидон среднемолекулярный К30 (ПВП К30, Biochemica), спирт этиловый 95 %.

Важным фактором в фармацевтической технологии является правильный подбор вспомогательных веществ в зависимости от физико-химических свойств лекарственного вещества (ЛВ), лекарственной формы и её назначения. Использование в лекарственной форме вспомогательных веществ, таких как твин-80, ПЭГ-400, сплавы полиэтиленгликолей разной степени полимеризации, придают последней, преимущественно, «неньютоновский» тип течения [3, 4].

Имеющиеся литературные данные [7], свидетельствуют о том, что вещества с молекулярной массой выше 70–100 килодальтон практически не могут преодолеть трансдермальный барьер. В этой связи следует подчеркнуть, что ПЭГ-400 (средняя молекулярная масса 18 килодальтон) и ПЭГ-1500 (средняя молекулярная масса около 70 килодальтон), применяемые индивидуально или в смеси, вместе с мономерными и олигомерными молекулами не являются нейтральными по отношению к коже и организму человека, то есть, скорее всего, они имеют способность проникать через кожу. Любопытным свойством геля полиэтиленоксида является склонность к разжи-

жению при введении водоотнимающих добавок, таких как спирт. Отмечено также, что под действием ультразвука солубилизирующий эффект ПЭГ увеличивается.

Пропиленгликоль-1,2 широко используется в фармацевтической промышленности в качестве растворителя, консерванта и пластификатора. Одним из интересных свойств пропиленгликоля-1,2 является его способность к растворению как гидрофильных, так и гидрофобных веществ, что позволяет смешивать с помощью него вещества, которые сами по себе не смешиваются.

Уникальной особенностью ПВП К30 является способность образовывать комплексы, благодаря чему он может служить эффективным инструментом при создании пролонгированных лекарственных форм.

В качестве доминирующих биофармацевтических параметров при разработке пластыря с таурином выбраны количество высвободившегося таурина, скорость трансдермальной подачи за определенный промежуток времени, степень высвобождения в процентах и коэффициент использования процента таурина из матрицы. Разработанная лекарственная форма представляет собой адгезивную матричную систему. Ранее были изучены структурно-механические свойства ТТС; установлены скорость сдвига, напряжение сдвига и динамическая вязкость. В результате были показаны предполагаемые оптимальные значения этих показателей для пластырной массы с таурином и впервые выявлена взаимосвязь между предельным напряжением сдвига и эффективной вязкостью лекарственной формы. Определены были и адгезивные характеристики пластыря, используя, в основном, тест «Сопротивление отслаивания», которое составило при скорости отрыва 1,02 Н/см при скорости отрыва 50 мм/мин и 1,44 Н/см при скорости отрыва 100 мм/мин, что укладывается в оптимальный интервал 0,35–1,75 Н/см, а также интервал 100–300 Н/м (тест Пила, 180°). Результаты биофармацевтических исследований указывают на то, что пластырь с таурином предназначен для накожного применения в течение 2-х суток.

С целью определения оптимальности технологического процесса, а также разработки норм качества трансдермального пластыря с таурином необходимо исследование величины поверхностного натяжения (ПН) адгезивной матрицы. Это важнейшая термодинамическая характеристика поверхности раздела фаз, определяемая как работа обратимого изотермического образования единицы площади этой поверхности. В лекарственных формах значение поверхностного натяжения служит показателем ста-

бильности и биологической доступности веществ в гетерогенных системах [1, 2].

Материал и методы исследования

Поверхностное натяжение (ПН). Величиной и изменениями ПН обусловлены многие поверхностные явления, особенно в дисперсных системах [5].

Значение силы поверхностного натяжения снимается как показатель с торсионных весов по методике определения поверхностного натяжения методом отрыва кольца. Коэффициент поверхностного натяжения – σ рассчитывается по формуле:

$$\sigma = F_{\text{cp}} / 2 (d_1 - b), \quad (1)$$

где F_{cp} – среднее значение силы поверхностного натяжения, г; π – число 3,14; d_1 – наружный диаметр кольца, м; b – толщина кольца, м

Определение поверхностного натяжения методом отрыва кольца сводится к измерению силы F , необходимой для отрыва кольца от поверхности. Отрыву препятствуют силы поверхностного натяжения. В момент равновесия, когда внешнее усилие достигает значений сил поверхностного натяжения, столбик жидкости разрывается, и кольцо отрывается от поверхности [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуя поверхностное натяжение в разнообразных лекарственных формах можно прогнозировать способность экстрагента экстрагировать биологически ак-

тивные вещества из сырья, стабильность гетерогенных систем в виде эмульсий, суспензий и коллоидных растворов. Кроме того, добавление поверхностно-активных веществ способствует увеличению биологической доступности. Механизм увеличения биологической доступности связан с особенностью строения биологических мембран, имеющих сложную, жидкокристаллическую структуру.

Введение в состав ТТС ПЭГ-400 изменяет характер течения пластырной массы и его технологические характеристики. Пластырная масса приобретает свойства упругости и сохраняет форму. Процесс можно объяснить гидрофилизацией молекул ПЭГ, в результате чего они приобретают определенную форму и группируются в пятиугольные кристаллы, придавая ТТС необходимые структурно-механические свойства. При этом ПЭГ способен снижать ПН (после обработки составов ультразвуком), за счет чего в ТТС возможно совмещение гидрофильных и гидрофобных веществ.

Для разработанной адгезивной матрицы проводили 7 измерений. Поверхностное натяжение рассчитывали по формуле (1). Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Поверхностное натяжение разработанных составов 1 и 2

| № п/п | Значения силы поверхностного натяжения, необходимой для отрыва кольца, F , г | | Средняя сила поверхностного натяжения, необходимая для отрыва кольца, F_{cp} , г | | Коэффициент поверхностного натяжения δ , Н/м | | Относительная ошибка определения поверхностного натяжения $\Delta\delta$, Н/м | |
|-------|--|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| | состав без обработки ультразвуком | состав после обработки ультразвуком | состав без обработки ультразвуком | состав после обработки ультразвуком | состав без обработки ультразвуком | состав после обработки ультразвуком | состав без обработки ультразвуком | состав после обработки ультразвуком |
| 1. | 0,193 | 0,178 | 0,193 | 0,179 | $34,70 \cdot 10^{-3}$ | $32,19 \cdot 10^{-3}$ | $0,24 \cdot 10^{-3}$ | $0,24 \cdot 10^{-3}$ |
| 2. | 0,189 | 0,181 | | | | | | |
| 3. | 0,193 | 0,179 | | | | | | |
| 4. | 0,194 | 0,178 | | | | | | |
| 5. | 0,195 | 0,179 | | | | | | |
| 6. | 0,194 | 0,179 | | | | | | |
| 7. | 0,194 | 0,179 | | | | | | |

Таблица 2

Статистические величины для составов 1 и 2

| Статистическая величина | Состав № 1 | Состав № 2 |
|-------------------------|---------------------|----------------------|
| \bar{X} | 0,193 | 0,179 |
| $\Delta\bar{X}$ | $1,9 \cdot 10^{-3}$ | $0,92 \cdot 10^{-3}$ |
| S^2 | $4,3 \cdot 10^{-6}$ | $1,0 \cdot 10^{-6}$ |
| $S\bar{X}$ | $7,9 \cdot 10^{-4}$ | $3,8 \cdot 10^{-4}$ |
| ε | 0,98 % | 0,51 % |

Анализируя данные таблицы, можно заключить, что на поверхностное натяжение влияет технология приготовления гетерогенных систем. Под действием ультразвука солюбилизирующий эффект ПЭГ-400 увеличивается (коэффициент поверхностного натяжения δ снижается на 7,23 %).

Заключение

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о снижении значения силы поверхностно-

го натяжения при обработке разработанного состава пластырной массы ультразвуком (частота 25 кГц). Это позволяет прогнозировать высокую биологическую доступность лекарственного вещества из ТТС.

Список литературы

1. Пантюхин А.В. Гетерогенные наносистемы в технологии биологически активных добавок (Сообщение 1) / А.В. Пантюхин, А.А. Архангельская // – Современные проблемы науки и образования. – 2010. – № 6. – С. 3.

2. Пантюхин А.В. Перспективы использования фосфолипидов сои в качестве поверхностно-активных веществ для стабилизации гетерогенных систем // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 161–166.

3. Пантюхин А.В. Разработка и сравнительное фармакологическое исследование корригированной суспензии парацетамола / А.В. Пантюхин, В.В. Алипов // – Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №6. – С. 76–77.

4. Пантюхин А.В. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии. – Саратов: ООО «Поли-Экс». – 2010. – 124 с.

5. Шерман Филип. Эмульсии: пер. с англ. / под ред. А.А. Абрамзона. – Л.: Химия, 1972. – 447 с.

6. Шукин Е.Д. Коллоидная химия / Е.Д. Шукин, А.В. Перцев, Е.А. Амелина. – М.: Химия, 1992 – 207 с.

7. Potts R.O. *Pharmaceutical Res* / R.O. Potts, R.H. Guy. – 1995. – №2. – P. 1628–1633.

Рецензенты:

Резников К.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж;

Нифталиев С.И., д.х.н., профессор, зав. кафедрой неорганической химии и химической технологии ГОУ ВПО «Воронежская государственная технологическая академия» Федерального агентства по образованию, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 29.08.2011.