

## СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ПРОНИЦАЕМОСТИ ПОРИСТЫХ ПЛЕНОК - МОДЕЛЕЙ КОЖИ

© 2015 Х.Х. Валиев<sup>1</sup>, А.В. Дирш<sup>2</sup>, Ю.Н. Карнет<sup>1</sup>, Н.С. Снегирева<sup>1</sup>, Е.Е. Фаустова<sup>2</sup>, О.Б. Юмашев<sup>1</sup>, Ю.Г. Яновский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт прикладной механики РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Москва

Статья поступила в редакцию 29.06.2015

В работе отражены методы оценки структуры и реологических свойств материалов, участвующих в создании лечебных препаратов для неинвазивного введения в организм человека.

Ключевые слова: *атомная силовая микроскопия, лекарства, гигиенические продукты*

Физические характеристики материалов все большее место занимают в разработках био-медицинской техники - современного понятия, включающего в себя как работы непосредственно по экспериментальной медицине [1], так и работы по использованию физических методов в изучении биологических объектов [2] и биологически активных препаратов, лекарств и гигиенических продуктов. Так, метод атомно-силовой микроскопии (АСМ) позволяет установить особенности изменения микро- и наноструктуры поверхности лекарственных форм в процессе выделения биоактивного компонента в органы больного [3]. С помощью АСМ успешно проводится разработка технологии создания лекарственных препаратов [4]. В состав ряда дерматологических препаратов вводят глицерин как компонент, снижающий вязкость и повышающий эффективность лечения внутренних болевых участков [5]. Поэтому оценка вязкости лекарственных средств (ЛС) необходима для медиков и биологов, создающих лекарства для введения в организм. Особенно это важно для препаратов, вводимых через кожу. При этом выпускаемые для вискозиметрии

приборы требуют довольно больших по объему образцов препаратов, что на стадии их разработки затруднительно. Нами предложен новый для вискозиметрии метод, ранее использованный в гематологии.

Кожа человека имеет весьма сложное строение [6], размеры пор в ней охватывают нано- и микродиапазон. В связи с этим целесообразно на стадии разработки препаратов оценить скорость проникновения в модели кожи и другие пористые пленки составных частей разрабатываемого лекарственного вещества. Оценить сравнительную динамику проникновения ЛС в пористую систему в наноразмерном диапазоне можно с помощью полимерных мембран Millipore (США) с диаметром пор 25 нм (тип VS), 50 нм (тип VM) и 100 нм (тип VC). В качестве модели кожи подобные полимерные мембраны мы использовали ранее [7].

Для исследования реологических свойств лекарственных препаратов разработан целый комплекс сложных приборов [8], однако не всегда при разработке новых препаратов объемы первичных образцов препаратов доступны для оценки вязкости потенциальных образцов лекарственных средств. В связи с этим мы оценили возможность использования аппаратуры, созданной в России [9] для оценки реологических свойств биологических жидкостей.

**Методика исследования.** Для разработки методики сравнительной оценки вязкости мы использовали введенный нами относительный показатель вязкости (ОПВ). Для определения ОПВ использовали устройство ИДА-2 [9]. В этом устройстве автоматически регистрируется время ( $\tau_v$ ) истечения раствора вязкой жидкости, имитирующей лекарственный препарат (ЛП) по его реологическим свойствам. Объем пробы равен

*Валиев Хаммат Хафизович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник. E-mail: hhvlv@mail.ru*

*Дирш Алла Викторовна, кандидат медицинских наук  
Карнет Юлия Николаевна, кандидат физико-математических наук. E-mail: iam@iam.ras.ru*

*Снегирева Наталия Сергеевна, доктор биологических наук. E-mail: gkns37@mail.ru*

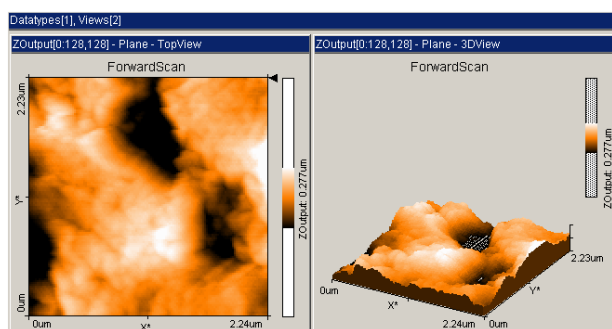
*Фаустова Екатерина Евгеньевна, кандидат биологических наук*

*Юмашев Олег Борисович, кандидат физико-математических наук*

*Яновский Юрий Григорьевич, доктор технических наук, профессор. E-mail: iam@iam.ras.ru*

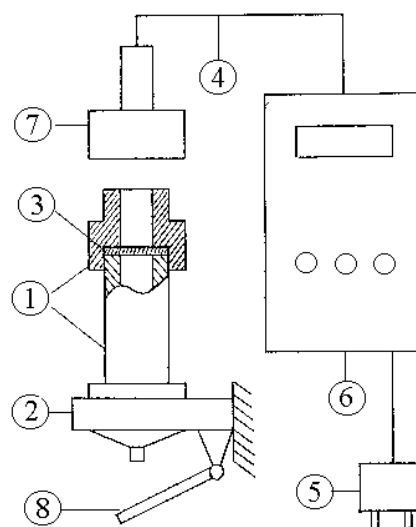
250 микролитров, что значительно экономнее расходует пробы разрабатываемых препаратов для лечения кожи. Моделью вязкого препарата для кожи мы выбрали растворы глицерина, который часто используется как компонент препарата для лечения кожных заболеваний [5]. В качестве перегородок, более чувствительных к вязким свойствам протекающей жидкости, была выбрана серия пористых мембран из поликапроамида (Владипор, г. Владимир, Россия). Образцы мембран представляли собой диски диаметром 13 мм, вырубленные из пористого материала. Растворитель очищали через фильтры Миллипор диаметром пор 0,2 мкм. Растворы глицерина имели различную концентрацию от 0% (чистый физиологический раствор) до смеси раствора с 80% глицерина. Предварительно оценивали их вязкость с помощью классического метода определения вязкости с использованием вискозиметра ВПЖ 2, широко используемого в медицине и биологии. Визуализация структуры пор поверхности мембран производилась с помощью сканирующего атомного силового микроскопа easy Scan Nanosurf (Швейцария) [7], работающего при нормальных условиях в динамической АСМ (полуконтактной) моде.

**Экспериментальные результаты и анализ.** Получены АСМ-снимки поверхности использованных нами мембран, установившие средние размеры пор этих материалов: 0,2; 0,5; 0,65 мкм. На рис. 1 слева приведено изображение топографии поверхности мембраны Владипор со средним размером пор 0,5 мкм, а справа – трехмерное изображение.



**Рис. 1.** АСМ изображение поверхности капроновой мембраны Владипор. Слева – топография, справа – трехмерный вид. Скан 2,24 x 2,24 мкм<sup>2</sup>. Средний диаметр пор 0,5 мкм

Определение скорости нормального (фронтального) движения растворов глицерина в воде через эти микрофильтрационные мембраны Владипор с диаметром пор от 0,2 до 0,65 мкм проведено на приборе ИДА-2 (рис. 2). Зависимость скорости протекания растворов через мембраны определялась на указанном приборе следующим образом: поверх столбика воды размещали пористую перегородку (полимерную мембрану), поверх мембраны размещали требуемый объем исследуемой жидкости, в которую погружали датчики оценки интервала времени протекания 250 микролитров. Все эксперименты выполнены при комнатной температуре (20°C).



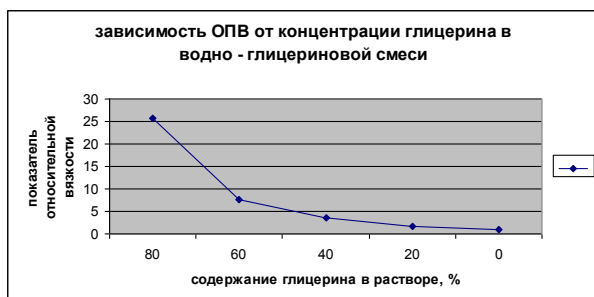
**Рис. 2.** Прибор ИДА-2:

1 - цилиндр - резервуар для создания малого перепада давления; 2 - кронштейн для крепления резервуара; 3 - пористая пленка - мембрана; 4 - сигнальный кабель; 5 - блок питания; 6 - электронный блок регистрации; 7 - датчик; 8 - затвор, позволяющий начать движение жидкости, помещаемой над пористой пленкой

Определялся также относительный показатель вязкости (ОПВ) смесей физиологического раствора с глицерином при использовании мембран этого типа. Результаты эксперимента можно видеть в табл. 1. Полученная закономерность представлена на рис. 3. Анализ показывает, что экспериментальные результаты хорошо описываются формулой Хагена-Пуазейля для ламинарного течения исследованных растворов в капиллярном пространстве исследованных мембран.

**Таблица 1.** Результаты оценки ОПВ растворов глицерина в воде

№ п/п	Концентрация глицерина в воде	0	20	40	60	80
1	ОПВ метод ИДА	1,0	1,58	3,58	7,53	25,80
2	Вязкость $\eta$ , мПа.с	-	-	12	53	103



**Рис. 3.** Связь (ОПВ) растворов от содержания глицерина для прибора ИДА-2

Таким образом, устройство можно использовать как для контроля проницаемости мембран по отношению к жидким средам, используемым в дерматологии, так и для сравнительной оценки вязкости водных растворов различных препаратов по отношению к воде. Это весьма важно для разработки операций по введению препарата в клинических условиях, где необходимо учитывать возраст больных, их склонность к повышенной чувствительности при введении лекарств с компонентами, вызывающими аллергию, если ранее отмечены случаи аллергических реакций. Полученные данные полезны для медицинской физики как науки о влиянии физических свойств биологически активных веществ на процессы лечения или диагностики.

#### **Выводы:**

1. Рассмотрены особенности механики движения модельных биологически активных растворов в гетерогенных структурированных средах - полимерных мембранах.
2. С помощью АСМ визуализированы особенности структуры поверхности полимерных пористых пленок – моделей кожи.
3. Показана возможность использования отечественной установки ИДА-2 для оценки реологических характеристик малых объемов

создаваемых лечебных препаратов для неинвазивного введения в организм человека.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Черкесова, Д.У. Функциональные изменения в системе мать - плод при экспериментальной хронической нитритной гипоксии / Д.У. Черкесова, Д.Н. Магомедгаджиева, А.И. Рабаданова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Т. 11, №1(5), 2009. С. 934-937.
2. Справочник по микроскопии для нанотехнологии. Ред.: Нан Яо, Чжун Лин Ван, 2011. 712 с.
3. Валиев, Х.Х. Особенности изменения микро и наноструктуры поверхности лекарственных форм с концентрационно-временным режимом движения биоактивного компонента / Х.Х. Валиев, М.Д. Беркова, Ю.Н. Карнет и др. // Сб. мат. V Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине». 2012. Том 2. С. 57-59.
4. Иванов, Ю.Д. Определение олигомерного состояния флавоцитохрома сур102a1 с помощью АСМ со стандартным и сверхтонким зондами / Ю.Д. Иванов, Н.С. Бухарина, П.А. Французов и др. // Биомедицинская химия. 2013. Т. 59 (4). С. 378-387.
5. Калачев, Г.П. Бишофитовый состав // (Патент RU 2136269), 1999.
6. Атлас по дерматологии / М. Рекен, М. Шаллер, Э. Заттлер, В. Бургдорф; пер. с нем. В.П. Адаскевич, 2012. 408 с.
7. Валиев, Х.Х. Модели кожи в оценке динамики поступления лекарственных препаратов в организм человека / Х.Х. Валиев, А.В. Дириш, Н.С. Снегирева и др. // VI Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине». Сб. трудов конференции. С. 597-599.
8. Базовые ротационные вискозиметры с регистрацией данных и USB-интерфейсом: Cole-Parmer Discovery Hybrid Rheometers (DHR), 2007.
9. Атауллаханов, Ф.И. Способ определения деформируемости эритроцитов и устройство для его осуществления (патент РФ № 2052194) / Ф.И. Атауллаханов, В.М. Витвицкий, М.А. Костына, И.Л. Лисовская //Бюлл.№3, 10.01.1996.

### **METHODS FOR EVALUATING THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF DRUGS. RELATION BETWEEN THE STRUCTURE AND PERMEABILITY OF POROUS FILMS - SKIN MODELS**

© 2015 Н.Н. Valiev<sup>1</sup>, A.V. Dirsh<sup>2</sup>, Yu.N. Karnet<sup>1</sup>, N.S. Snegireva<sup>1</sup>, E.E. Faustova<sup>2</sup>, O.B. Yumashev<sup>1</sup>, Yu.G. Yanovskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Applied Mechanics RAS, Moscow,

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University, Moscow

The paper reflects the methods for assessing the structure and rheological properties of the materials involved in the creation of therapeutic drugs for noninvasive administration in the human body.

Key words: *atomic force microscopy, drugs, hygiene products*

*Hammat Valiev, Candidate of Physics and Mathematics. E-mail: hhhvlv@mail.ru; Alla Dirsh, Candidate of Medicine; Yulya Karnet, Candidate of Physics and Mathematics. E-mail: iam@iam.ras.ru; Natalia Snegireva, Doctor of Biology. E-mail: gkns37@mail.ru; Elena Faustova, Candidate of Biology; Oleg Yumashev, Candidate of Physics and Mathematics; Yuri Yanovskiy, Doctor of Technical Sciences, Professor. E-mail: iam@iam.ras.ru*