

## ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ З ЦИНКОВОЮ СІЛЛЮ КИСЛОТИ ГІАЛУРОНОВОЇ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ

**Ключові слова:** мазь, цинкова сіль кислоти гіалуринової, тіотриазолін, реологічні властивості

Мазі, гелі, креми й інші подібні їм ліки відносять до структурованих дисперсних систем, які характеризуються рядом реологічних параметрів (пластичність, еластичність, структурна в'язкість, ступінь тиксотропності тощо). Державна фармакопея України (ДФУ) вимагає, щоб мазі мали завжди постійні реологічні характеристики, оскільки останні відображають як лікувальні, так і споживчі властивості готових лікарських препаратів [1–5].

Під час розроблення лікарського препарату недостатньо здійснювати аналіз тільки тих показників, які закладено в основу методик контролю якості (МКЯ). Безумовно, запропоновані методи контролю дають змогу зробити вичерпні висновки щодо якості досліджуваного препарату, проте певні фізичні і фізико-хімічні властивості м'яких лікарських засобів для місцевого застосування рекомендують досліджувати ще на етапі їх підготовки до впровадження в промислове виробництво. Це дає можливість адекватно і всебічно оцінити споживацькі характеристики препарату, який розробляють, і, якщо це потрібно, скорегувати склад і технологію його виробництва. До таких властивостей м'якого лікарського засобу, перш за все, відносять реологічні параметри препарату [2, 6–9]

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки мазі для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу з цинковою сіллю кислоти гіалуринової та тіотриазоліном на емульсійній основі типу олія/вода.

Вивчення структурно-механічних властивостей розробленої мазі здійснювали на ротатійному віскозиметрі «Rheotest-2» (Німеччина) за температури  $20 \pm 5$  °C (кімнатна температура, що прогнозується для зберігання мазі) та  $34 \pm 1$  °C (температура шкірного покриву людини), для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30 г) і вміщували в ємність зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. В результаті досліджувана мазь заповнювала кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. За певної швидкості обертання внутрішнього циліндра фіксували показники індикатора приладу. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості, після витримки протягом 15 с. Визначення виконували за збільшення швидкості обертання циліндра і в зворотному напрямку. На максимальній швидкості обертання систему витримували 1 хв з подальшою фіксацією напруги зсуву. Записували реограму – криву плинності, що відображає залежність дотичної напруги зсуву ( $\tau_r$ ) від градієнта швидкості зсуву ( $D_r$ ). Виходячи з виду кривої плинності, визначали тип течії системи, структурну в'язкість ( $\eta$ ), екстрапольоване граничне напруження зсуву, наявність тиксотропних властивостей.

Оцінку намазування робили по тим зусиллям, які докладають для розподілу на поверхні шкіри певної кількості препарату. Цей процес аналогічний процесу, що відбувається під час зрушення випробовуваного зразка в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, затрачуване на намазування, є не що інше, як напруга зрушення, яка характеризує опірність зразка деформаціям зсуву за певної швидкості [7].

Вивчення намазування мазі здійснювали відразу після приготування. Зразок мазі вміщували до зовнішнього циліндра ротаційного віскозиметра, який попередньо термостатували за температури  $34 \pm 1$  °С в інтервалі швидкості зсуву  $145,8$ – $243,0$   $\text{c}^{-1}$ , за яких моделюють намазування гідрофільних мазей на шкірний покрив. Для кожної швидкості зсуву брали окрему наважку зразка. Показання шкали вимірювального приладу віскозиметра реєстрували через 2 та 15 с роботи приладу.

Про екструзійну здатність можна судити за величиною напруги зсуву. Цей показник визначали за такою методикою: наважку досліджуваного зразка вміщували у вимірювальний циліндр віскозиметра «Rheotest-2», який потім термостатували за температури 20 °С. Дослідження виконували в діапазоні дотичних напруг за швидкості зсуву від 3,0 до 1 312,0  $\text{c}^{-1}$ .

### Результати дослідження та обговорення

Будували реограму плинущі мазі в координатах швидкість зсуву–напруга зсуву. Одержану реограму наносили на графічне зображення оптимуму реології намазування для гідрофільних систем типу олія/вода, границі якого обмежені точками А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л, М [7].

На рис. 1 наведено обмежену реограму плинущі мазі. Із зображення випливає, що намазуваність дослідного зразка задовільна – криві плинущі не виходять за межі реологічного оптимуму.

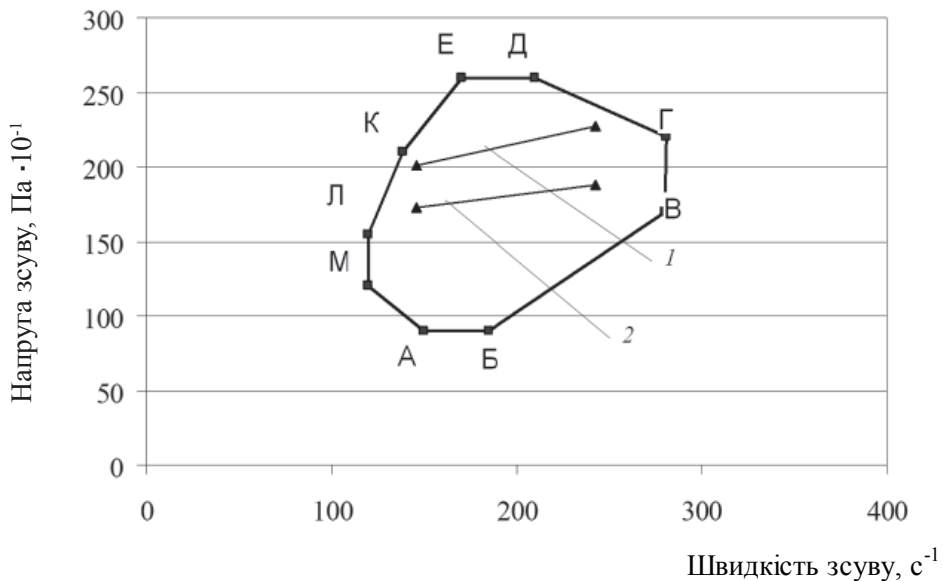


Рис. 1. Обмежена реограма плинущі мазі: 1 – через 2–3 с; 2 – через 15 с

Будували реограми течії (рис. 2) в координатах швидкість зсуву–напруга зсуву. Одержані реограми наносили на графічне зображення оптимуму реології екструзійної здатності для гідрофільних систем типу олія/вода. Район оптимуму

визначено внаслідок кореляції даних інструментального і органолептичного методів вивчення екструзійної здатності великої кількості модельних систем. Екструзія випробовуваного зразка буде визнаватися задовільною в тому випадку, якщо реограми плинину зразка не виходять за межі площі, обмеженої районом оптимуму реології (позначені кривими *A–A* та *B–B*) [7].

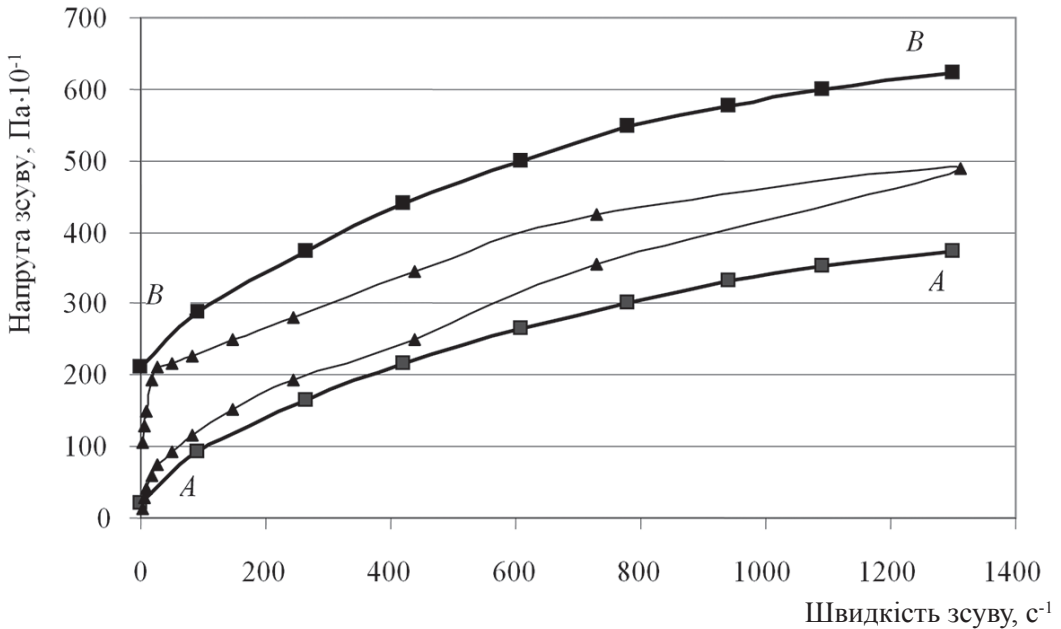


Рис. 2. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву

Як впливає з рис. 2, реограма плинину мазі не виходить за межі площі, обмеженої районом оптимуму реології екструзії, це свідчить про задовільну консистенцію мазі.

Отримані залежності нелінійні, що свідчить про неньютонівський тип плинину розробленої мазі. За збільшення швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають, а далі переходять у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури.

Побудовані криві плинину мазі свідчать також про те, що її плин починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період спадаючої напруги в'язкість зразка поступово відновлюється. Це підтверджує пластично-в'язкі і тиксотропні властивості мазі. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється. На реограмах низхідні та висхідні криві утворюють петлю гістерезису, що підтверджує тиксотропність досліджуваної мазі.

Характер реограм вказує на те, що зі збільшенням швидкості зсуву з'являється прямопропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність мазі до в'язко-пластичних тіл, які мають певну структуру.

Розрахувавши значення ефективної в'язкості, одержали графік залежності в'язкості від швидкості зсуву (рис. 3).

Із підвищенням ступеня руйнування структури мазі різко зменшується в'язкість і, досягнувши свого найменшого значення, практично не змінюється. В дільнці високих швидкостей зсуву зміна в'язкості описується прямолінійною залежністю.

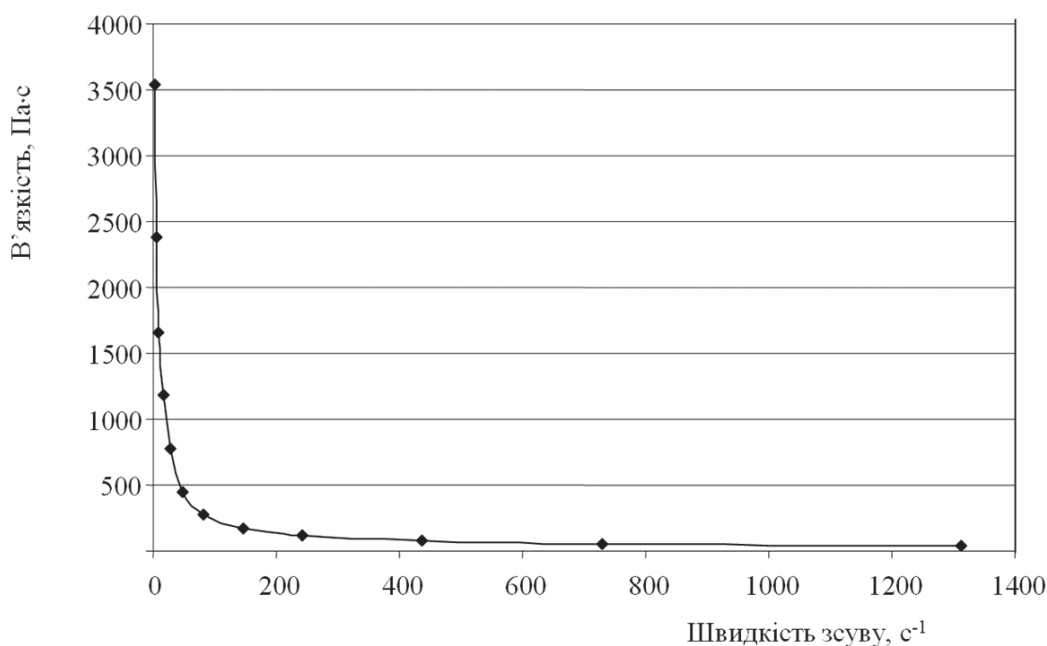


Рис. 3. Залежність в'язкості мазі від швидкості зсуву

Таким чином, одержані результати свідчать, що досліджувана мазь має достатню тиксотропність, спроможна розріджуватися на шкірі під час нанесення, добре намазуватися та здатна до екструзії із туб. Окрім того, консистенція мазі є задовільною.

### В и с н о в о к

На підставі вивчення реологічних властивостей мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном встановлено, що досліджувана мазь належить до структурованих систем і має тиксотропні властивості. Визначено, що намазуваність та екструзійна здатність мазі є задовільними.

### Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ТОВ «РІРЕГ», 2001. – 556 с.

2. Бурлака Б. С., Гладішев В. В. Вивчення структурно-механічних властивостей композиційних засобів з бішофітом / Мат. XII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 212.

3. Мельникова Н. В., Фуклева Л. А., Пучкан Л. О. та ін. Дослідження реологічних властивостей вагінального крему з ефірною олією чебрецю // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 46–47.

4. Кухтенко Г. П., Ляпунова О. О., Лисокобилка О. А. Вивчення структурно-механічних властивостей крему на основі емульсії і роду // Там само. – 2012. – № 3 (10). – С. 83–87.

5. Рубан О. А., Гладух Є. В. Розробка технології мазі з глюкокортикоїдом // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 1. – С. 71–74.

6. Рубан О. А. Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів смородини чорної. Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2009. – 344 с.

7. Сердюк Є. В., Ляпунова О. О., Чусшов В. І. Обґрунтування технології виробництва мазі з густим екстрактом кори ясеня // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 56–57.

8. Nishikawa M., Onuki Y., Okuno Y., Takayama K. Improving rheological characteristics of hydrophilic ointment base by treatment with a high-pressure wet-type jet mill // Drug Dev. Industr. Pharm. – 2010. – V. 36, N 6. – P. 625–631.

9. Ramanauskienė K., Žilius M., Briedis V. Propolio eksperimentinių pusiau kietų preparatų reologiniai ir biofarmaciniai tyrimai // Medicinos teorija ir praktika. – 2012. – V. 1, N 2. – P. 181–188.

Надійшла до редакції 19. 08. 2013.

*Е. А. Безрукавий*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗИ С ЦИНКОВОЙ СОЛЬЮ КИСЛОТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ И ТИОТРИАЗОЛИНОМ

**Ключевые слова:** мазь, цинковая соль кислоты гиалуроновой, тиотриазолин, реологические свойства

### А Н Н О Т А Ц И Я

Физические и физико-химические свойства мягких лекарственных форм для местного применения необходимо исследовать еще на этапе их подготовки к внедрению в промышленное производство. Это позволяет адекватно и всесторонне оценить потребительские характеристики разрабатываемого препарата, и, если это необходимо, скорректировать состав и технологию его производства. К таким свойствам мягкой лекарственной формы, прежде всего, относятся реологические параметры препарата.

В данной работе изучены реологические свойства мази с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолином с целью определения тиксотропных свойств, экструзионной способности, консистенции и намазываемости.

Объектами исследования были образцы мази с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолином, реологические свойства которых изучали на приборе «Rheotest-2» с коаксиальными цилиндрами.

На основании проведенных исследований построены реограммы образцов мази с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолином на оптимумах намазываемости и консистентных свойств. При анализе этих кривых видно, что кривые течения мази не выходят за пределы оптимумов. Это свидетельствует о принадлежности мази к структурированным системам и она обладает тиксотропными свойствами, удовлетворительными показателями намазываемости и консистенции.

THE STUDY OF THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE OINTMENT WITH  
ZINC SALT OF HYALURONIC ACID AND THIOTRIAZOLIN

**Key words:** ointment, zinc salt of hyaluronic acid, thiotriazolin, rheological properties

A B S T R A C T

Physical and physical-chemical properties of soft medicinal forms for topical use should be investigated at the stage of their preparation for implementation in industrial production. This allows adequate and comprehensive assessment of consumption characteristics of the drug, developed and, if necessary, adjustment the composition and technology of its production. Such properties of soft dosage forms primarily include rheological parameters of preparation.

In the present study the rheological properties of the ointment with a zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazolin have been examined to determine thixotropic properties, extruding ability, texture and spreadability.

The objects of the study were samples of the ointment with zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazolin, which rheological properties investigated on the unit «Rheotest-2» with coaxial cylinders.

Basing on the studies plotted rheograms of sample ointments with zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazolin on the spreadability and consistency properties optima. In the analysis of these curves it is clear that ointments flow curves do not go beyond the optima. This demonstrates the attribution of the ointment to structured systems and it possesses thixotropic properties, satisfactory spreadability and consistency indicators.

*Електронна адреса для листування з автором: glad\_e@i.ua*