

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Л.В. Дьячкова¹, Т.В. Трухачева¹, А.И. Жебентяев²

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

¹ РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

² УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Изучены структурно - механические свойства мазевых основ методом ротационной вискозиметрии. Определены диапазоны эффективной вязкости образцов при различных скоростях сдвига и температурных режимах.

Установлено, что изучаемые углеводородные мазевые основы являются структурированными дисперсными системами и обладают тиксотропными свойствами.

Рассчитанные величины коэффициентов динамического разжижения количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения мазевых основ во время применения или в ходе технологического процесса.

Ключевые слова: мазевые основы, структурно-механические свойства, вискозиметр, эффективная вязкость, скорость сдвига, напряжение сдвига.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с концепцией реологии, науки о деформации и течении различных тел, к основным реологическим или структурно – механическим свойствам мазей относятся: пластичность, структурная вязкость, тиксотропность и др., определение которых может служить эффективным и объективным контролем их качества при производстве и хранении [1].

Структурно-механические характеристики оказывают значительное влияние на процессы высвобождения и всасывания веществ (В) из мазей, стабильность мазей, а также их потребительские свойства: внешний вид, намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб [2-4].

Для изучения реологических свойств мазей наиболее часто используют метод ротационной вискозиметрии. Принцип метода заключается в измерении силы, действующей на ротор (вращающий момент) во время его вращения в системе. Ротационные вискозиметры позволяют осуществлять измерения параметров, характеризующих механические свойства разнообразных вязкопластичных сред [5].

Удобство и легкость нанесения мази на ткани или слизистую ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхно-

сти кожи определенного количества мази. Этот процесс является аналогичным тому, который происходит во время сдвига вязкопластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое пациентом, есть не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости и может быть измерено инструментально [2-4,6].

Учитывая, что основа мази является активным носителем действующего вещества и оказывает существенное влияние на биодоступность лекарственного средства, а также обеспечивает стабильность готовой лекарственной формы в процессе хранения [6,7], становится очевидным, что оценка реологических характеристик мазевых основ и мазей является важным и неотъемлемым фрагментом исследований по созданию мягких лекарственных средств для наружного и местного применения [2,3].

Основная цель настоящей работы – провести сравнительное изучение структурно-механических свойств мазевых углеводородных основ, схожих по составу и природе вспомогательных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте исследовали мазевые

основы 1 и 2 (МО 1 и МО 2), отличающиеся содержанием углеводородных компонентов (таблица 1).

В нашей работе использовали ротационный вискозиметр «Реотест» (Германия), который является двухсистемным устройством. Исследуемый материал можно испытывать на его реологические характеристики при помощи цилиндрических или конусо-пластиночных измерительных устройств [8].

Работу проводили на экспериментально подобранных измерительных цилиндрических устройствах Н и S₁. Каждый из анализируемых образцов мазевых основ (около 20 г) помещали в измерительный резервуар [8] и термостатировали 15 мин до достижения заданной температуры. Измерения проводили при трех температурах: 34°C (температура кожного покрова человека), 42°C (температура фасовки мази) и 60°C (температура диспергирования действующих веществ в мазевой основе). Скорость вращения цилиндра последовательно увеличивали в определенных диапазонах для каждого эксперимента. После достижения максимальной для данного прибора величины касательного напряжения также последовательно уменьшали скорость вращения цилиндра в обратном направлении [9,10,11,12]. Эффективную вязкость рассчитывали для каждой скорости вращения цилиндра по показателям вискозиметра (α), исходя из измеренного

касательного напряжения и скорости сдвига (градиента скорости деформации). Для этого использовали формулы 1 и 2 [8,12]:

$$\tau_r = Z \cdot \alpha; \quad (1)$$

$$\eta = \tau_r / D_r; \quad (2)$$

где τ_r – касательное напряжение сдвига, Па;

Z – постоянная цилиндра (Па/дел. шкалы);

α – показание измерительного прибора, дел.;

η – эффективная вязкость, Па·с;

D_r – скорость сдвига (градиент скорости деформации), с⁻¹.

Для исследования структурно-механических свойств мазевых основ было необходимо оценить ряд реологических параметров: касательное напряжение сдвига, эффективную вязкость, предел текучести, коэффициенты динамического разжижения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для мазевых основ рассчитывали значения эффективной вязкости (формула 1), полученной при температуре 34°C (температура кожного покрова) [13] (таблица 2). Далее строили график зависимости скорости сдвига от вязкости в логарифмических координатах (рисунок 1). Прямо пропор-

Таблица 1 – Состав мазевых основ

Состав №	Содержание компонентов, в % (мас.)		
	парафин жидкий	парафин твердый	вазелин белый
Основа 1	5,0	5,0	до 100
Основа 2	2,0	-	до 100

Таблица 2 – Эффективная вязкость мазевых основ при температуре 34°C (P=0,95; n=3)

Скорость сдвига, D _r , с ⁻¹	Напряжение сдвига, τ_r , Па		Эффективная вязкость, η , Па·с	
	МО 1	МО 2	МО 1	МО 2
0,1667	286,7±9,6	232,1±14,4	172,0±5,8	139,2±8,6
0,3	322,1±9,6	259,4±0,0	107,4±3,2	86,45±0,0
0,3333	314,0±10,7	267,5±9,6	94,2±3,2	80,3±2,9
0,6	355,0±9,6	300,3±0,0	59,2±1,6	50,1±0,0
1,0	436,8±7,0	349,4±9,6	43,7±0,7	34,9±1,0
1,8	600,6±14,4	464,1±12,0	33,4±0,8	25,8±0,7
3,0	846,3±48,0	627,9±14,4	28,2±1,6	21,0±0,5
5,4	1173,9±47,9	900,9±24,0	21,7±0,9	16,7±0,4
9,0	1528,8±0,0	1160,3±24,0	17,0±0,0	12,9±0,3
16,2	2102,1±24,0	1638,0±48,0	13,0±0,2	10,1±0,3

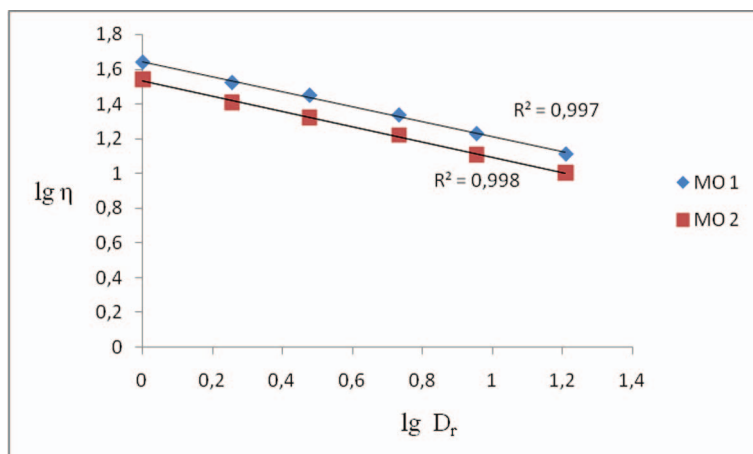


Рисунок 1 – Зависимость логарифма вязкости (η) от логарифма скорости сдвига (D_r)

циональная зависимость логарифма вязкости от логарифма скорости сдвига характеризует исследуемые мазевые основы как структурированные дисперсные системы – с возрастанием скорости сдвига вязкость основ падает, а касательное напряжение сдвига возрастает (таблица 2) [12, 14].

Для изучения тиксотропных свойств мазевых основ строили кривые кинетики

деформации мазей (реограммы) в координатах: скорость сдвига (D_r) – напряжение сдвига (τ_r) в области изменения градиентов скорости течения от малых к большим и от больших к малым (рисунок 2) [12, 14]. Построенные кривые течения систем свидетельствуют, что их течение начинается не мгновенно, а лишь после некоторого приложенного напряжения, необходимого

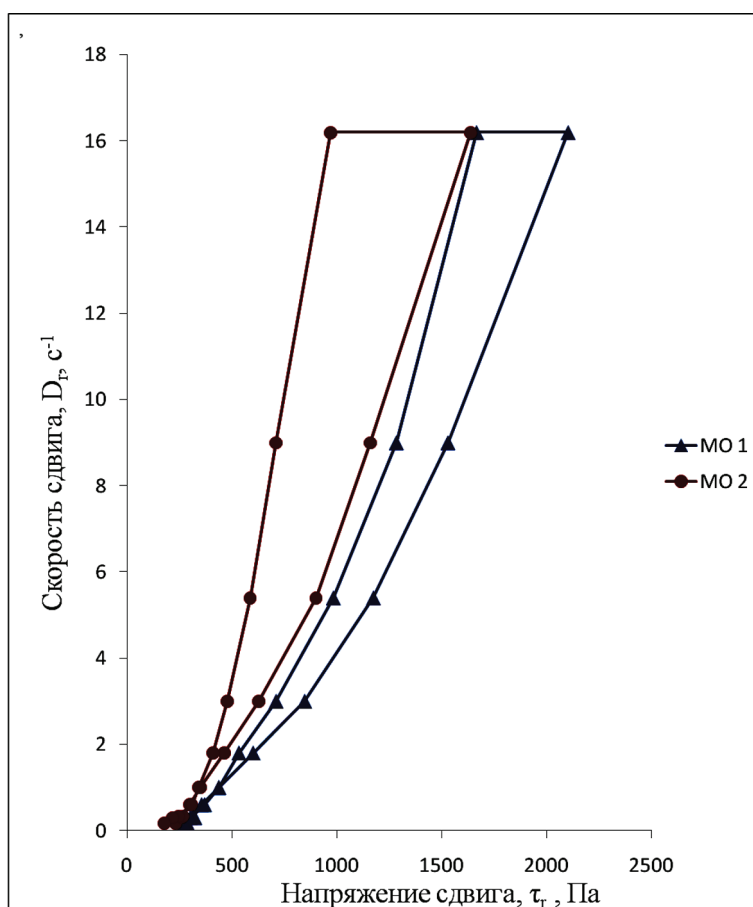


Рисунок 2 – Реограмма течения мазевых основ 1 и 2 при температуре 34° С

для разрыва элементов структуры. Касательное напряжение плавно возрастает с увеличением деформации до определенных величин. В период вновь убывающего напряжения вязкость исследуемых мазевых основ постоянно восстанавливается. Однако восстановление прежней структуры запаздывает. Представленные на графике восходящие и нисходящие кривые образуют значительные петли гистерезиса, что свидетельствует о тиксотропности исследуемых систем [3]. Наличие тиксотропных свойств у мазевых основ характеризует хорошую намазываемость и способность к экструзии (выдавливанию) из туб [12].

Ширина петли гистерезиса может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсных системах [6,14]. Гистерезисная петля МО 1 свидетельствует о более глубоких процессах структурообразования образца по сравнению с МО 2, связанные, прежде всего, с наличием в составе парафина твердого.

Учитывая, что МО 1 имеет более высокую вязкость, для данной системы исследовали структурно-механические свойства при температуре 42°C (температура фасовки мази) и при 60°C (температура диспергирования действующих веществ в мази) (рисунок 3).

При повышении температуры до 42°C сохраняется структура системы, т.е. с увеличением скорости сдвига эффективная вязкость падает. При увеличении температуры МО 1 до 60°C образец заметно

изменяет свои реологические параметры: его течение становится близким к ньютоновскому и практически не зависит от скорости деформации [15]. Данные свойства МО 1 позволяют обеспечить равномерное распределение действующих веществ в мазевой форме при указанной температуре.

Важной составляющей определения структурно-механических свойств является определение предела текучести мазей - предела, выше которого система начинает течь [16]. Для оценки предела текучести мазевых основ 1 и 2 откладывали кривые гистерезиса тиксотропных образцов (рисунок 2) в двойных логарифмических координатах $\lg \tau_r - \lg D_r$ (рисунок 4) [17, с. 217]. Предел текучести определяли пересечением полученных кривых с осью ординат. Для МО 1 и МО 2 предел текучести восходящей кривой (кривые МО 1 восх. и МО 2 восх. на рисунке 4) составил: 437 Па и 349 Па, соответственно; для нисходящей кривой после сдвига (кривые МО 1 нисх. и МО 2 нисх. на рисунке 4) предел текучести практически не изменился и составил: 437 Па и 341 Па, соответственно.

При проведении реологических исследований особый интерес представляет изменение структурно-механических свойств мазевых основ в диапазоне скоростей сдвига (D_r) 3,0 – 5,4 с⁻¹, соответствующих в среднем скорости движения ладони при распределении мягкой лекарственной формы по поверхности кожных покровов [3,4,12,18].

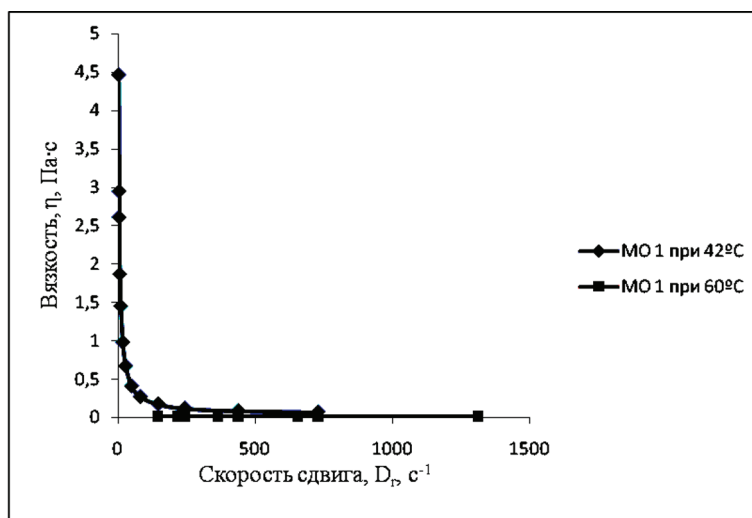


Рисунок 3 – Зависимость эффективной вязкости мазевой основы 1 от скорости сдвига при температуре 42° С и 60° С

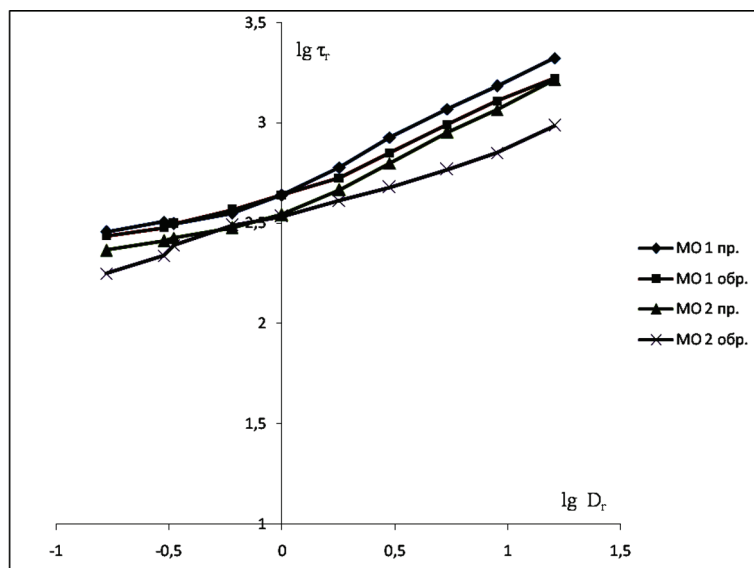


Рисунок 4 – Зависимость логарифма напряжения сдвига (τ_r) от логарифма скорости сдвига (D_r)

На основании полученных данных по формуле 3 рассчитывали коэффициенты динамического разжижения МО 1 и МО 2 при температуре 34°C (температуре кожного покрова) ($K_{д1}$).

$$K_{д1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100; \quad (3)$$

где $K_{д1}$ – коэффициент динамического разжижения при $D_r = 3,0-5,4 \text{ c}^{-1}$, %;

$\eta_{3,0}$ – эффективная вязкость при $D_r = 3,0 \text{ c}^{-1}$, Па·с;

$\eta_{5,4}$ – эффективная вязкость при $D_r = 5,4 \text{ c}^{-1}$, Па·с.

Рассчитанные коэффициенты динамического разжижения $K_{д1}$ для мазевых основ 1 и 2 составили соответственно 23,0 % и 20,44 %, что количественно подтверждает более равномерное распределение МО 1 под действием механического растирания [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе изучения структурно-механических свойств двух мазевых углеводородных основ определены диапазоны их эффективной вязкости мазевых основ при различных скоростях сдвига и температурных режимах.

Установлено, что углеводородные мазевые основы являются структурированными дисперсными тиксотропными системами. Наличие тиксотропных свойств обе-

спечивает восстановление структуры системы после механических нагрузок, что позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств мази при длительном хранении.

Рассчитанные величины коэффициентов динамического разжижения количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения мазевых основ во время применения.

SUMMARY

L.V. Diyachkova, T.V. Trukhachova,
A.I. Zhebentyaev
STUDY OF STRUCTURAL
AND MECHANICAL PROPERTIES
OF OINTMENT BASES

The structural and mechanical properties of ointment bases were studied using method of rotational viscometry. The ranges of effective viscosity of the samples at different shear rates and temperatures were determined.

It was found that hydrocarbon ointment bases under consideration are structured disperse systems and possess thixotropic properties.

Calculated values of the dynamic thinning coefficients quantitatively confirm asatisfactory distribution degree of the ointment bases during application and manufacturing process.

Keywords: ointment bases, structural and mechanical properties, viscometer, effective viscosity, shear rate, shear stress.

ЛИТЕРАТУРА

1. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И.М. Перцев [и др.] // Провизор. – 2002. - №8. – С. 29 – 31.
2. Изучение консистентных свойств геля для профилактики и лечения алопеций / С.А. Гладышева [и др.] // Фармація. – 2010. - №1 (XXIII). – С. 30 – 32.
3. Изучение консистентных свойств интраназальной лекарственной формы амлодипина / Фади Ал Зедан [и др.] // Запорожский мед. жур. – 2012. - №1 (70). – С. 55 – 57.
4. Гладышев, В.В. Изучение реологических показателей мазей с хинозолом / В.В. Гладышев, А.Д. Дюдюн // Вісник Запорізького державного універ. – 2001. - №1. – С. 1 – 3.
5. Малкин, А.Я. Реология: концепции, методы, приложения / А.Я. Малкин, А.И. Исаев; авторизированный пер. с англ. – СПб: Профессия, 2007. - 560 с.
6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: монография / И.М. Перцев [и др.]; под ред. И.М. Перцева – Харьков: Изд. НФаУ «Золотые страницы», 2003. – 288 с.
7. Хишова, О.М. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О.М. Хишова, Т.В. Бычкова, А.А. Яремчук // Вестник фармации. – 2009. - №4 (46). – С. 97 – 104.
8. Определение структурно-механических свойств мазей: учеб.-метод. пособие / БГУ; авт.-сост. Е.В. Гринюк – Минск, 2009. – 13 с.
9. Мустафин, Р.А. Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения / Р.А. Мустафин, Н.М. Насыбуллина, Л.А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2010. - №1. – С. 11 – 14.
10. Хаджиева, З.Д. Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олеогеля / З.Д. Хаджиева, И.Н. Зилфикаров, Е.А. Теунова // Научные ведомости Белгород. гос. универ. – 2010. - №22 (93), выпуск 12/2. – С. 58 – 61.
11. Изучение реологических свойств мазей с сульфацилом натрия на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы / С.С. Камаева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2005. - №7. – С. 89 – 92.
12. Реологические свойства мазей с полиненасыщенными жирными кислотами микробиологического происхождения / И.В. Кутузова [и др.] // Фармація. – 1991. – Том XL, №2. – С. 30 – 35.
13. Аркуша, А.А. Оценка консистенции липофильных мазей / А.А. Аркуша, И.М. Перцев, В.Д. Безуглый // Хим. – фарм. журнал. – 1981. – том XV, №10. – С. 95 – 99.
14. Тенцова, А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова. – Москва: «Медицина», 1980. – 192 с.
15. Исследование структурно-механических свойств мази «Карталин» / М.Г. Карталов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - №3. – С. 48 – 53.
16. Сысуев, Б.Б. Структурно-механические свойства мазевых композиций с минералом бишофит / Б.Б. Сысуев // Вестник ВолГМУ. – 2006. - №4 (20). – С. 46 – 48.
17. Шрамм, Г. Основы практической реологии и реометрии: Пер. с англ. / Г. Шрамм. – Москва: Колос, 2003. – 312 с.
18. Плетнева, И.В. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих биологически активные вещества грязи озера Эльтон: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / И.В. Плетнева; ВИЛАР РАСХН. – Москва, 2011. – 23 с.
19. Алексеева, И.В. Технологические и биофармацевтические основы создания лекарственных форм, содержащих местный анестетик анилокаин: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.01 / И.В. Алексеева; Пермская гос. фарм. академия Росздрава. – Пермь, 2007. – 45 с.

Адрес для корреспонденции:

220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
РУП «Белмедпрепараты»,
тел. (017)2203927, факс (017)2203142,
e-mail: gls_bmp@mail.ru.
Дьячкова Л.В.

Поступила 07.09.2012 г.