

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

В. В. Ковалев, Т. Г. Ярных, В. Н. Ковалев

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗИ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Изучены реологические свойства мази с сухим экстрактом листьев тополя китайского на гидрофильной основе. Выбранная основа обеспечивает оптимальную высвобождаемость активных фармацевтических ингредиентов. Результаты проведенных исследований позволяют обосновать состав мазевой основы с точки зрения изучения реопараметров и доказать удобство её применения. Для определения вязкости, тиксотропности и построения петель гистерезиса использован прибор «Rheolab QC» производства компании «AntonPaar», с целью изучения намазываемости использован ротационный вискозиметр «Реотест-2». Проведенные исследования реологических свойств мази свидетельствуют о её хороших потребительских характеристиках и гарантируют равномерное распределение при нанесении ее на кожу или раневую поверхность.

Ключевые слова: мазь, реология, структурно-механические свойства, экстракт листьев тополя.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных средств (ЛС), активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ) которых являются субстанции растительного происхождения, – перспективное направление современного фармацевтического производства. Подлинный потенциал лекарственных растений, несмотря на длительное время их использования в народной и официальной медицине, раскрыт далеко не полностью. Преимущество фитопрепаратов заключается в их эффективности и малой токсичности, что позволяет использовать их в течение продолжительного времени для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений. Поэтому растительные средства пользуются достаточным спросом на украинском фармацевтическом рынке, но их номенклатура и предложение ниже растущего с каждым годом спроса. В значительной степени это касается и мягких лекарственных форм для лечения инфекционных осложнений ран различной этиологии [1, 2].

Мази на основе экстрактов лекарственных растений проявляют антимикробные, противовоспалительные и репа-

ративные свойства, широко используются в медицинской практике для лечения различных гнойно-воспалительных, аллергических и травматических поражений кожи. Перспективным источником получения этих ЛС являются представители семейства ивовых (*Salicaceae*), в том числе виды рода *Populus* L., учитывая тот факт, что почки и листья тополей имеют большой спектр биологически активных веществ, представляющих собой флавоноиды, фенологликозиды, простые фенолы, эфирные масла, дубильные вещества, органические кислоты, витамины, терпеноиды и др. Известны данные об успешном использовании спиртовых экстрактов листьев тополя китайского. Липофильные экстракты почек, листьев и коры тополя китайского содержат хлорофилл, каротиноиды, агликоны флавоноидов. Установлено, что липофильный комплекс листьев тополя китайского обладает наиболее выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов среди других видов тополей [1–3].

Основным АФИ является сухой экстракт, который получают из листьев тополя китайского. Он оказывает выраженное антибактериальное, детоксицирующее

действие в отношении стафилококков, устойчивых к действию антибиотиков, а также обладает противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами. Данные клинические эффекты обуславливают комплексное действие на патогенные механизмы, вызывающие инфекционные воспаления ран [1, 3–5].

Нами проведены исследования по определению антимикробных свойств мазей, содержащих гидрофильный экстракт тополя китайского, и показана их активность по отношению к штаммам золотистого стафилококка (*S. aureus* ATCC 25923); кишечной (*E. coli* ATCC 25922), сенной (*B. subtilis* ATCC 6633), синегнойной палочек (*P. aeruginosa* ATCC 27853), протей (*Pr. Vulgaris* ATCC 4636) и грибка кандиды (*C. albicans* ATCC 885/653) [4].

С целью выбора оптимальной мазевой основы нами были проанализированы свойства различных мазевых основ. Значительное распространение в клинической практике для лечения I и II фаз раневого процесса приобрели мази на полиэтиленоксидной основе (особенно комбинации макроголов с молекулярной массой 400 и 1500). В ране макроголы 400 и 1500 активно связывают воспалительный экссудат. Макрогол-400 способен проникать в ткани, образуя с действующим веществом комплексы, и доставлять его к месту локализации инфекции [6].

Доказательство терапевтической эффективности ЛС является не единственной целью исследований при разработке состава. Необходимо изучить технологические параметры образцов мази, влияющие на процесс их производства и удобство применения. Основными технологическими параметрами мазей являются реологические свойства [7].

Структурно-механические свойства оказывают значительное влияние на процесс высвобождения АФИ из мазей и обуславливают их потребительские характеристики (экструзию из туб, намазываемость, адгезию и сохранение своих первоначальных свойств при хранении и транспортировке) [8–13].

Целью исследования было изучение реологических свойств мази с сухим экстрактом листьев тополя китайского (гидрофильная фракция) на гидрофильной основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состав исследуемого образца мази: сухой экстракт листьев тополя китайского 5%, твин-80, глицерин, вода очищенная и сплав макроголов 400–1500. Сухой экстракт тополя представляет собой гидрофильное неограниченно набухающее высокомолекулярное соединение, поэтому для улучшения растворимости его целесообразно вводить в состав мази в смеси с солюбилизатором – твин-80 (количество солюбилизатора установлено на основе проверки однородности исследуемых образцов). Раствор глицерина использовали с целью снижения осмотической активности основы [7, 8, 14].

Структурно-механические (реологические) свойства мази изучали с помощью ротационного вискозиметра «Rheolab QC» фирмы Anton Paar (Германия) с коаксиальными цилиндрами C-CC27 / SS / QC-LTD. Обработка данных производится программным обеспечением, результаты представляются в виде графиков.

Навеску мази ($17,0 \pm 0,5$) г помещали в емкость внешнего статичного цилиндра ротационного вискозиметра. С помощью термостата устанавливали необходимую температуру опыта ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), после этого с помощью программного обеспечения устанавливали необходимые условия эксперимента (градиент скорости сдвига, количество точек опыта на кривой текучести и продолжительность измерения на каждой части кривой).

Тиксотропные свойства исследуемых образцов мази определены путем анализа кривых зависимости напряжения сдвига (τ) от скорости сдвига (D_r).

Использовали стандартную программу изучения тиксотропности «Тиксотропия», входящую в программное обеспечение реотеста Rheolab QC, состоящую из следующих этапов:

- определение напряжения сдвига при минимальной скорости сдвига, что соответствует состоянию покоя;
- разрушение структуры образца при максимальной скорости сдвига;
- определение напряжения сдвига при минимальной скорости сдвига после разрушения структуры.

Вязкость исследуемого образца определяли с помощью ротационного вискозиметра "Rheolab QC" при температуре

$20 \pm 2^\circ\text{C}$ (предполагаемая температура хранения мази) по методике, приведенной в инструкции. В качестве препарата сравнения была выбрана мазь «Левомеколь» на полиэтиленоксидной основе.

Для построения ограниченных реограмм течения использовали прибор «Ретотест-2» (Германия) с коаксиальными цилиндрами. Измерения проводили при температуре $34 \pm 2^\circ\text{C}$, при которой моделируется намазывание гидрофильных мазей на кожный покров. Для оценки намазываемости исследуемый образец ЛС (30,0) помещали в статичный рабочий цилиндр ротационного вискозиметра и измеряли показания прибора в диапазоне скоростей сдвига от 125 до 275 c^{-1} . В этом диапазоне конструкция прибора позволяет получить 3 уровня деформации: при 145, 218 и 234 c^{-1} [9].

Напряжение сдвига вычисляли по формуле:

$$\tau \cdot = Z \cdot \alpha,$$

где τ – напряжение сдвига, 10^{-1} Па ; Z – константа цилиндра, α – показания индикаторного устройства. Константа цилиндра указана в паспорте прибора.

Показания шкалы фиксировали через 2–3 с после включения прибора и через 15 с работы. Для каждой скорости сдвига рассчитывали величину напряжения сдвига и по полученным данным строили реограммы течения, которые сопоставляли с графическим отображением реологического

оптимума намазываемости, при котором моделируется намазываемость гидрофильных мазей на кожные покровы. Данный оптимум консистентных свойств определен экспериментальным путем А. А. Аркушей и Д. П. Сало в 1980 г. [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа тиксотропных свойств исследуемого образца мази представлены на рисунке 1.

Полученные кривые образца мази (реограммы течения) имеют нелинейный характер и описываются восходящей и нисходящей кривыми, образуя так называемую «петлю гистерезиса». Восходящая кривая показывает разрушение и устойчивость системы к приложенным нагрузкам. Мазь сохраняет остаточную деформацию после разрушения структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Нисходящая кривая показывает восстановление структуры образца при уменьшении воздействия.

Петля гистерезиса указывает на то, что исследуемый образец мази обладает тиксотропными свойствами, что в свою очередь служит показателем хорошей намазываемости, экструзии из туб и свидетельствует о мягкой консистенции.

Полученные кривые текучести не линейны, в связи с чем исследуемая мазь является неньютоновской жидкостью (относится к классу бингамовских систем). При увеличении скорости сдвига значения на-

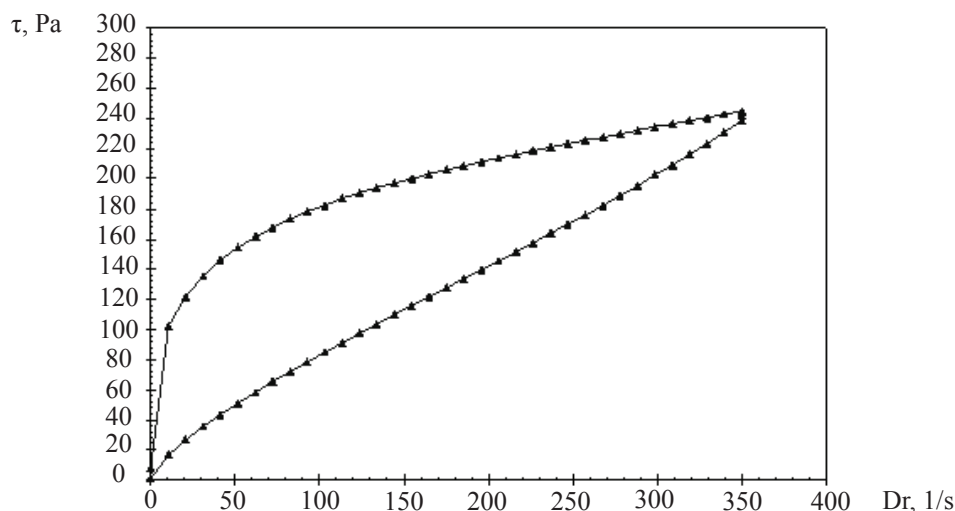


Рисунок 1 – Зависимость напряжения сдвига (τ) образца мази от скорости сдвига (Dr) при температуре 25°C (CC27/s-sn29766; $d=0 \text{ mm}$)

пряжения сдвига плавно продолжают расти, постепенно переходят в прямые, что свидетельствует о постепенном и полном разрушении структуры [9–12].

Следующим этапом изучения реологических свойств исследуемого образца являлся тест «Тиксотропия» ротационного

вискозиметра «Rheolab QC» в сравнении с мазью «Левомеколь» (рисунок 2).

Анализ данных, приведенных на рисунке 2, свидетельствует о быстром, плавном восстановлении структуры опытного образца мази. Образец восстанавливает структуру несколько быстрее мази «Левомеколь».

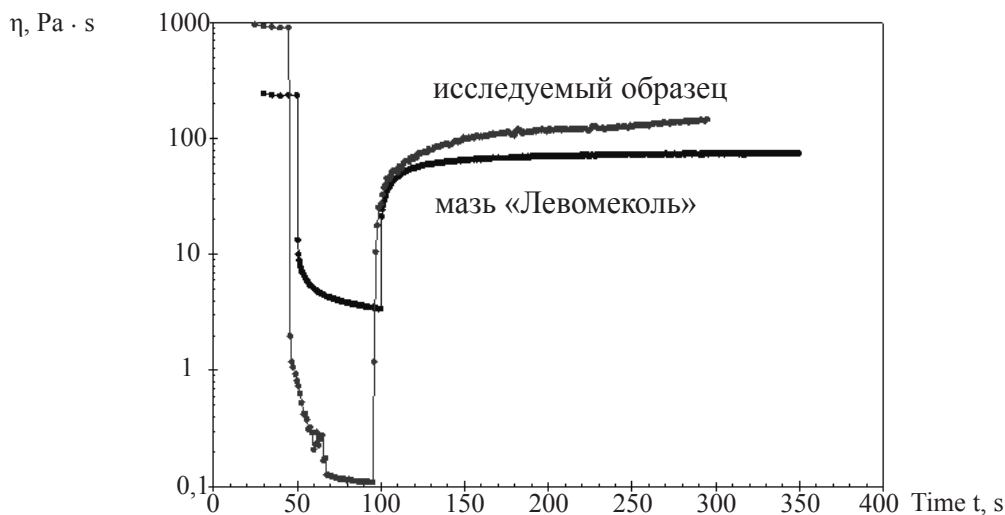


Рисунок 2 – Восстановление структуры образца мази после полного разрушения структуры (CC27/s-sn29766; d=0 mm)

Одной из важных потребительских характеристик мазей является их вязкость. Результаты анализа зависимости вязкости системы от градиента приложенной скорости сдвига представлены на рисунке 3.

Данные, отраженные на рисунке 3, свидетельствуют, что у исследуемого образца мази наблюдается обратно пропорциональная зависимость значений эффектив-

ной вязкости от значений скорости сдвига на всем интервале скоростей. Постепенное снижение вязкости при росте скорости сдвига связано с разрушением структуры и свидетельствует о хорошей намазываемости [9, 10, 12, 13].

Данные, полученные при анализе намазываемости образца мази, представлены на рисунке 4.

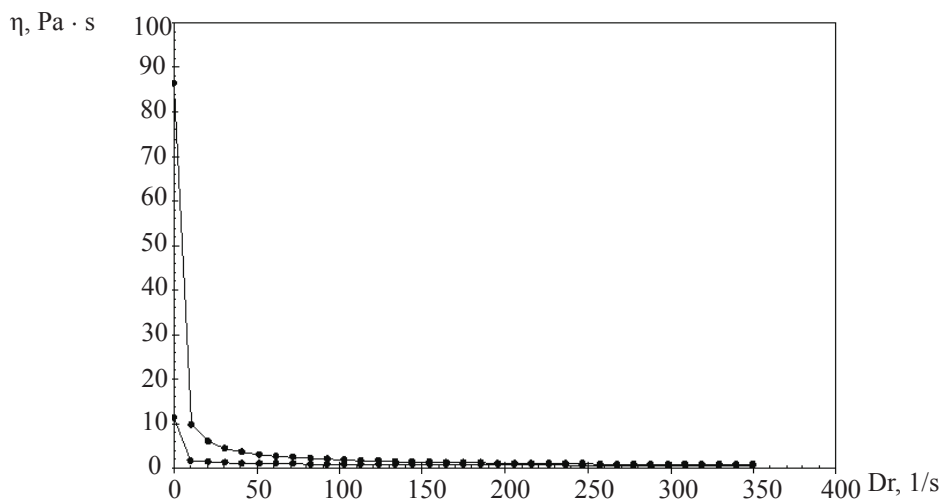


Рисунок 3 – Зависимость вязкости образца от изменения скорости сдвига (Dr) (CC27/s-sn29766; d=0 mm)

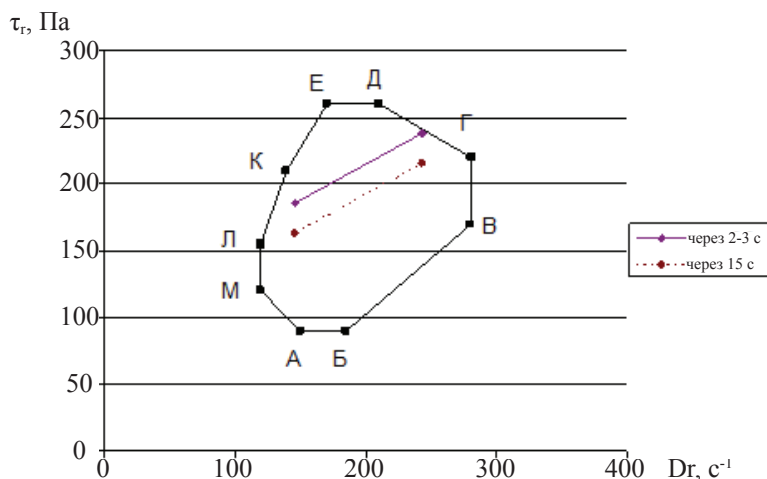


Рисунок 4 – Ограниченные реограммы течения мази при температуре 34°C

Как видно из полученных результатов (рисунок 4), в пределах скоростей сдвига от 145 до 243 c^{-1} намазываемость мази удовлетворительная, потому что реограммы течения полностью укладываются в область реологического оптимума для гидрофильных мазей, ограниченного площадью многоугольника АБВГДЕКЛМ. Реологические свойства мази гарантируют ее равномерное распределение при нанесении на раневую поверхность и кожу [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемый образец мази с сухим экстрактом тополя китайского обладает тиксотропными свойствами, которые служат показателем хорошей экструзии из туб и свидетельствуют о мягкой консистенции. Длительная механическая обработка мази существенно не влияет на структурно-механические показатели качества мази. Результаты изучения намазываемости мази при температуре 34°C гарантируют ее равномерное распределение при нанесении на кожу или раневую поверхность.

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что по реологическим характеристикам мазь с гидрофильным экстрактом листьев тополя китайского обладает необходимыми технологическими параметрами, хорошими потребительскими качествами и может быть предложена к дальнейшему изучению и последующему внедрению.

SUMMARY

V. V. Kovalev, T. G. Yarnykh, V. N. Kovalev RHEOLOGICAL PROPERTIES STUDY OF THE OINTMENT WITH A THICK EXTRACT OF CHINESE POPLAR LEAVES

The rheological properties of the ointment with a Chinese poplar leaves thick extract on a hydrophilic base were studied. The selected base ensures optimum release of active pharmaceutical ingredients. The results of the research can substantiate the composition of the ointment base in the view of learning rheological parameters and prove comfortableness of its application. For determination of the viscosity, thixotropy and building hysteresis loops of ointment samples «Rheolab QC» manufactured by «AntonPaar» was used. For the studying of spreadability of ointment samples rotational viscometer «Reotest-2» was used. Conducted researches of the ointment rheological properties show its good consumer characteristics and ensure even ointment distribution over the skin or wound surface.

Keywords: ointment, rheology, structural and mechanical properties, extract of poplar leaves.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлева, Л. В. Лікарські препарати для місцевого лікування ран: сучасний стан та перспективи розвитку / Л. В. Яковлева [та інш.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини [Електрон-

- ный ресурс]. – №1 (14). – 2011 р. – С. 18–27. – Режим доступа: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/journals/zdob/2011/1_2011.pdf#page=18. – Дата доступа: 15.10.2015.
2. Chaushu, L. Evaluation of a topical herbal patch for soft tissue wound healing: an animal study / L. Chaushu [et al.] // *Journal of clinical periodontology* [Электронный ресурс]. – 2015. – Т. 42. – №. 3. – С. 288–293. – Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12372/full>. – Дата доступа: 15.10.2015.
3. Дослідження ліпофільних сполук тополі китайської (*Populus Simonii* Carr.) / А. М. Рудник [та інш.] // *Фармаком*. – 2008. – №3. – С. 21–28.
4. Вивчення антимікробної активності мазей з густим та сухим екстрактом тополі китайської / В. В. Ковальов [та інш.] – 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://194.44.157.38/bitstream/123456789/2469/1/48-50%281%29.pdf>. – Дата доступа: 15.10.2015.
5. Kumar, A. Exploration of endophytic microorganisms from selected medicinal plants and their control potential to multidrug resistant pathogens / A. Kumar, A. Robert Antony, V. R. Kannan // *Journal of Medicinal Plants* [Электронный ресурс]. – 2015. – Т. 3. – №. 2. – С. 49–57. – Режим доступа: http://www.plantsjournal.com/vol3Issue2/Issue_mar_2015/2-6-11.1.pdf. – Дата доступа: 15.10.2015.
6. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко // *Рипол Классик*, 1990. – С. 282–286.
7. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И. М. Перцев [и др.] // *Провизор*. – 2002. – № 8. – С. 29–31.
8. Ковальов, В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 – Технологія ліків та організація фармацевтичної справи / В. В. Ковальов. – Х., 2009. – 22 с.
9. Аркуша, А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции / А. А. Аркуша // *Дис. канд. фармацевт. наук.* – Харьков, 1982. – 192 с.
10. Гриценко, В. І. Розробка математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи / В. І. Гриценко, В. І. Чуєшов, О. А. Рубан // *Фармац. журн.* – 2004. – №5. – С. 81–84.
11. Смелова, Н. Н. Использование реологических показателей с целью обеспечения качества мазей / Н. Н. Смелова, В. В. Ковалев, Т. Г. Ярных // *Управління якістю фармації: матер. VIII науково-практичної конференції (23 травня 2014 р., м. Харків)* – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. – 176 с.
12. Ковтанюк, Л. В. О теории больших упругопластических деформаций материалов при учете температурных и реологических эффектов / Л. В. Ковтанюк, А. В. Шитиков // *Вестник ДВО РАН [Электронный ресурс]*. – 2006. – №. 4. – С. 87–93. – Режим доступа: <http://elis.dvo.ru/vdv/2006/4/pdf/vdv-087-093.pdf>. – Дата доступа: 15.10.2015.
13. Structural and rheological properties of collagen hydrogels containing tannic acid and chlorhexidine digluconate intended for topical applications / L. Brazdaru [et al.] // *Comptes Rendus Chimie* [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S163107481400191X>. – Дата доступа: 15.10.2015.
14. Ковалев, В. В. Изучение влияния вспомогательных веществ на осмотическую активность мази / В. В. Ковалев // *Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства* // *Сборник материалов III Международной научно-практической конференции в рамках научной сессии НИУ «БелГУ» (12–17 апреля 2013 г., г. Белгород, Россия)* Б. 2013. – С. 149–151.

Адрес для корреспонденции:

61183, Украина,
г. Харьков, ул. Блюхера, 4,
Национальный фармацевтический университет,
кафедра технологии лекарств,
т. моб. – +3-068-641-53-42,
e-mail: volodyakw@gmail.com,
Ковалев В. В.

Поступила 21.10.2015 г.