

## РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ОСНОВА ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У РАЗІ СТВОРЕННЯ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Ключові слова:** ксантанова камідь, гуарова камідь, гідрофільні неводні розчинники, гель, реологічний оптимум, реограма

Реологічні дослідження дають можливість виявити фізику явищ, які відбуваються під час технологічного процесу виготовлення лікарського засобу [1, 2, 6]. Реологічні властивості можуть бути використані в розрахунках процесів, які необхідно виконувати у разі створення нових і вдосконалення існуючих лікарських засобів, а також для вибору найбільш раціональних режимів роботи обладнання і оптимальних технологічних схем виробництва, застосовувати як контрольовані параметри під час створення автоматизованих систем управління виробничими участками та автоматизованого контролю якості продукції [5, 7, 8, 9]. Реологія дає змогу управляти структурою та якістю продукту шляхом внесення допоміжних речовин, зміною режимів і способів механічного та технологічного оброблення [10, 11].

Властивості сировини та готового продукту залежать від таких факторів як температура, вологість, величина та тривалість механічного впливу, від технологічного способу одержання готового продукту, а також від терміну зберігання та ін.

**Метою** даної роботи було вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей модельного зразка з метою створення лікарського засобу у формі гелю.

### Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження використовували модельний зразок, що містить розчини полімерів (ксантанова та гуарова камідь) із гідрофільними неводними розчинниками (ГНР).

Реологічні дослідження здійснювали за допомогою приладу «Rheotest-2» (Німеччина).

Для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30 г) і вміщували в об'єм зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. В результаті досліджувана основа заповнювала кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. За певних швидкостях обертання внутрішнього циліндра фіксували показники індикатору приладу. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості, після витримки упродовж 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.

Дотичну напругу зсуву обчислювали за формулою 1:

$$\tau_r = z \cdot a, \quad (1)$$

де  $\tau_r$  – дотична напруга зсуву, Па;

$z$  – константа приладу (залежить від типу циліндра);

$a$  – показання приладу.

Після обчислення напруги зсуву за визначених швидкостей зсуву, розраховували структурну в'язкість досліджуваних основ, користуючись формулою 2:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r} \quad (2)$$

де  $\eta$  – структурна в'язкість, Па·с;

$D_r$  – швидкість зсуву, с<sup>-1</sup>.

На основі одержаних даних будували реограми зсуву систем, розміщуючи їх відносно оптимальному консистенції та оптимальному намащуваності.

Осмотичну активність вивчали за температури  $34 \pm 1$  °С в досліджах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану. Для цього до нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізної камери кріпили напівпроникну мембрану. Наважку модельного зразка (близько 0,5 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникненої мембрани, площа якої за діаметра циліндра 50 мм становить близько 2 000 мм<sup>2</sup>. Внутрішній циліндр разом зі зразком вміщували в діалізну камеру, куди заздалегідь наливали певну кількість води. Вимірювання маси внутрішнього циліндра виконували на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г через рівні проміжки часу до постійної маси. Періодично об'єм води очищеної в діалізній камері доводили до початкового рівня. За різницю маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

### Результати дослідження та обговорення

Попередніми дослідженнями нами обґрунтовано склад модельного зразка гелю із вмістом гуарової (0,2%), ксантанової (0,8%) камеді з додаванням гідрофільних неводних розчинників (ГНР), зокрема пропиленгліколю (ПГ) та етанолу в кількості 10% та 5% відповідно (рис. 1).

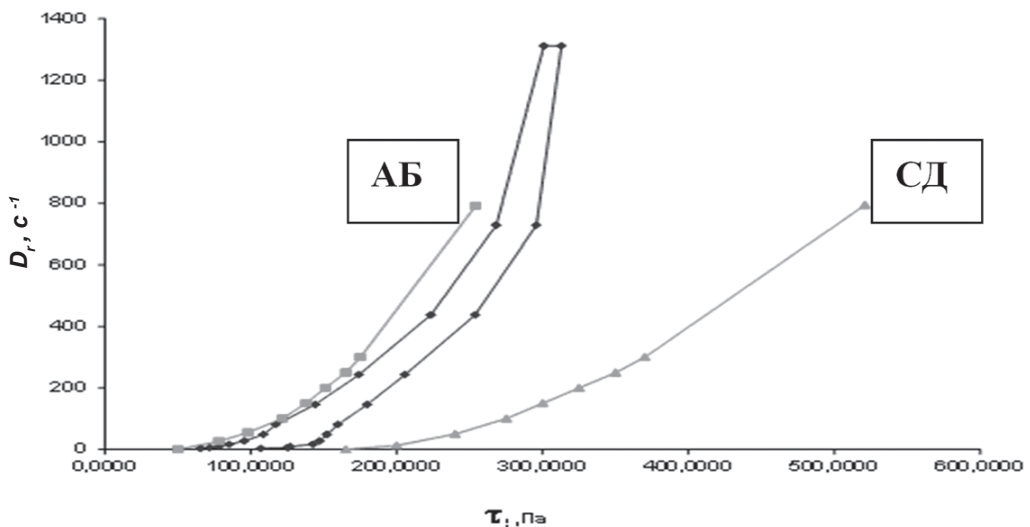


Рис. 1. Реограма течії модельного зразка із вмістом гуарової (0,2%) і ксантанової (0,8%) камеді з додаванням гліцеролу (10%) і етанолу (5%) за температури 20 °С. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Виходячи із медико-біологічних вимог до стоматологічних м'яких лікарських засобів (адгезія, осмотична активність, намащуваність тощо), необхідним було вивчення осмотичної активності модельного зразка. Необхідно відзначити, що м'які лікарські засоби для стоматологічної практики повинні мати високою осмотичною активністю [3, 4]. Це пов'язано з тим, що лікарський засіб у порожнині рота спричинює гіперсаливацію. Результатом є те, що препарат вбирає в себе рідину (слину) і тим самим зменшується його осмотична активність і забезпечується адгезія на слизову порожнини рота. Тому нами вивчено осмотичну активність модельного зразка, яку представлено на рис. 2 (тривалість експозиції 720 хв).

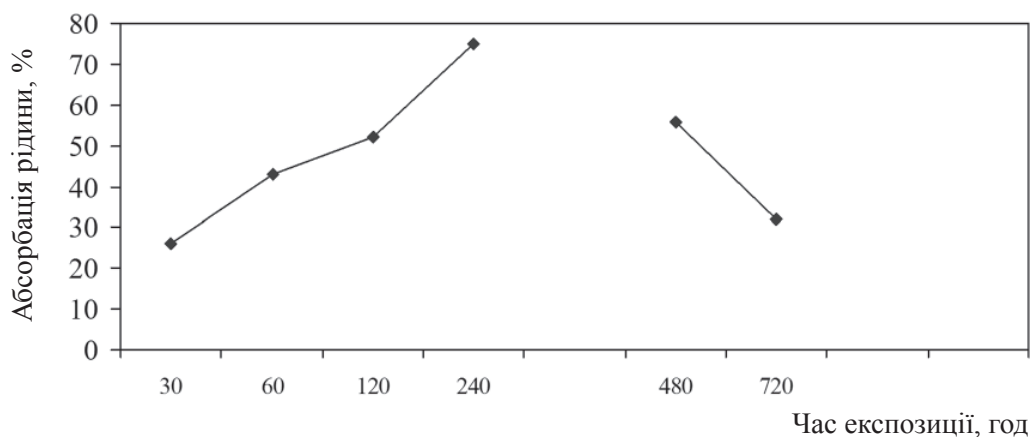


Рис. 2. Осмотична активність модельного зразка

Аналіз результатів експерименту свідчить, що протягом 240 хв відбувається збільшення осмотичної активності від 26% до 75%. В межах від 240 хв до 480 хв йде поступове зниження абсорбуючої активності основи – з 75% до 56%. Такий невеликий відсоток абсорбованої рідини пов'язано з кількістю полімеру – ксантанової (0,8%) та гуарової камеді (0,2%). Подальше збільшення кількості камеді не є доцільним з погляду структурно-механічних характеристик модельного зразка, що було доведено попередніми дослідженнями.

Відомо, що й на осмотичну активність, і на реологічні параметри модельного зразка впливають ГНР. Однак їх кількість у модельному зразку (гліцеролу 10%, етанолу 5%), яка забезпечує оптимальність намащування, не є достатньою для надання йому осмотичної активності. Кількість абсорбованої рідини залежить від в'язкості системи. Цей показник може бути збільшено не за рахунок збільшення концентрації ксантанової та гуарової камеді, що є недоцільною, а завдяки комбінації полімерів. Тому в подальшому було вивчено реологічні параметри модельного зразка із сполученням камедів із карбомером.

Карбомер (карбопол) входить до складу лікарських засобів Беби гель та Дентол, які застосовують у стоматологічній практиці у дитячому виці під час прорізання зубів. Попередніми дослідженнями [4] встановлена оптимальна концентрація карбополу (1%) і загущувача триетаноламіну (0,65%) у складі м'якого лікарського засобу.

На рис. 3 наведено реологічні параметри та реограма модельного зразка, що містить ксантанову камідь (0,2%), гуарову камідь (0,8%), карбомер (1%) та триетаноламін (0,65%).

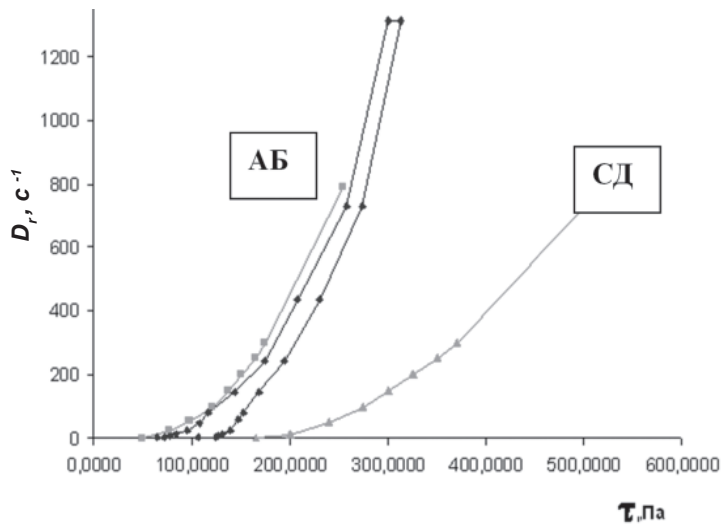


Рис. 3. Реограма течії модельного зразка із вмістом гуарової (0,2%), ксантанової (0,8%) камеді та карбополу (1%) з триетаноламіном (0,65%) за температури 20 °С. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Як випливає з рис. 3, додавання до розчину камедів розчину карбополу, який нейтралізовано триетаноламіном, покращує реологічні параметри модельного зразка відносно зразка, що містить тільки розчин камедів (рис. 1).

Враховуючи те, що реограма модельного зразка із вмістом ксантанової, гуарової камеді та карбополу входить в межі реологічного оптимуму, здійснено спробу зменшити концентрацію ГНР в два рази – гліцеролу від 10% до 5%, а етанолу – від 5% до 2,5% (рис. 4).

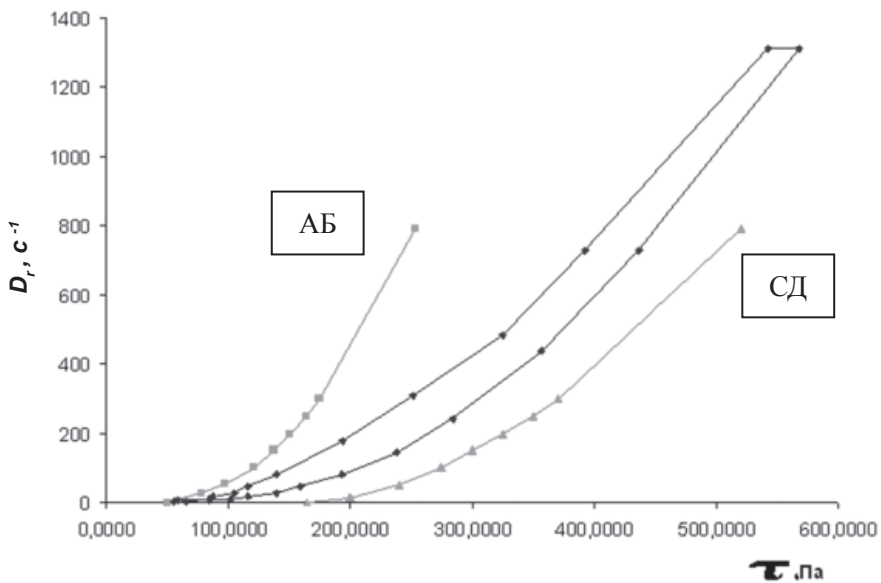


Рис. 4. Реограма течії модельного зразка із вмістом гуарової (0,2%), ксантанової (0,8%) камеді та карбополу (1%) з триетаноламіном (0,65%) з додаванням гліцеролу (5%) та етанолу (2,5%) за температури 20 °С. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Отже, комбінування полімерів (ксантанова, гуарова камідь з карбомером) у складі модельного зразка є доцільним і з позицій структурно-механічних характеристик, і з точки зору зменшення кількості ГНР.

### **В и с н о в о к**

Експериментальними дослідженнями встановлено, що додавання до ксантанової та гуарової камеді карбомеру покращує реологічні параметри модельного зразка гелю та дає змогу зменшити кількість гідрофільних неводних розчинників в два рази (гліцеролу 5%, етанолу 2,5%).

**Перспективою** дослідження є використання даних під час подальших досліджень структурно-механічних властивостей гелю: ефективна в'язкість, розрідження, механічна стабільність.

### **Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. *Баранова И. И., Запорожская С. Н.* Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения // Запорож. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 81–84.
2. *Бурлака Б. С., Гладшиев 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. *Давтян Л. Л.* Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія // Фармац. журн. – 2003. – № 3. – С. 74–77.
4. *Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С.* Вивчення технологічних і фізико-хімічних властивостей стоматологічного геля // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2004. – Вип. 13, Кн. 1. – С. 659–665.
5. *Косой В. Д.* Инженерная реология: Уч. пособие. – М.: ГИОРД, 2007. – 664 с.
6. *Косой В. Д., Виноградов Я. И., Малышев А. Д.* Инженерная реология биотехнологических сред: Учебник. – СПб.: ГИОРД, 2005. – 648 с.
7. *Куряшов Д. А., Башкирцева Н. Ю., Дияров И. Н.* Структурные и вязкоупругие свойства смешанных мицеллярных растворов олеиламидопропилбетаина и анионного ПАВ // Вест. Казанского технологического ун-та. – 2009. – № 6. – С. 385–390.
8. *Насыбулина Н. М., Мустафин Р. А., Эль Али Ф. А.* Изучение растворимости производных бензотиазина и процесса набухания гелеобразователя // Фармация. – 2010. – № 5. – С. 29–31.
9. *Пантюхин А. В.* Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров // Вест. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 161–166.
10. *Пирогов А. Н., Доня Д. В.* Инженерная реология: Уч. пособие. – Кемерово: КТИПП, 2004. – 110 с.
11. *Семкина О. А., Суслина С. Н., Краснюк И. И.* Обоснование состава геля эвкалимина на основе сравнительного изучения реологических параметров редкосшитых акриловых полимеров // Вест. Росс. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. – № 4. – С. 216–222.

Надійшла до редакції 19.06.2013.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ОСНОВА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СОЗДАНИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**Ключевые слова:** ксантановая камедь, гуаровая камедь, гидрофильные неводные растворители, гель, реологический оптимум, реограмма

### А Н Н О Т А Ц И Я

Реологические (структурно-механические) исследования являются технологической основой при создании нового лекарственного средства в виде мази, крема, геля и др. Изучение реологических показателей мягкого лекарственного средства дает возможность определить контрольные точки технологического процесса при изготовлении препарата.

Реологические исследования проводили при помощи прибора «Rheotest-2» (Германия).

Осмотическую активность изучали при температуре  $34 \pm 1$  °С в исследованиях *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану.

Одним из медико-биологических требований, предъявляемых к стоматологическим мягким лекарственным средствам, является высокая осмотическая активность модельного образца. Экспериментальными исследованиями показано, что на протяжении 240 мин происходит постепенное увеличение осмотической активности геля до 75%. С 240 мин до 480 мин происходит снижение абсорбирующей активности основы до 56%. Это обусловлено количеством полимеров в составе геля (ксантановая камедь 0,8%, гуарова – 0,2%). Известно, что повышение вязкости системы приводит к увеличению осмотической активности модельного образца. Однако дальнейшее увеличение количества камеди не является целесообразным с точки зрения структурно-механических характеристик. Поэтому проведены экспериментальные исследования структурно-механических (реологических) свойств модельного образца, который содержит смесь ксантановой, гуаровой камеди и карбомера с добавлением гидрофильных неводных растворителей.

Таким образом, добавление карбомера к ксантановой и гуаровой камеди, с одной стороны, улучшает реологические параметры модельного образца, а с другой, – позволяет уменьшить количество гидрофильных неводных растворителей в составе геля в два раза – глицерина с 10% до 5% , а этанола – с 5 до 2,5%. Кроме того, добавление карбомера к ксантановой и гуаровой камеди приводит к увеличению осмотической активности образца.

## RHEOLOGICAL RESEARCH PROCESS AS THE BASIS FOR CREATING A NEW DRUG

**Key words:** xanthan gum, guar gum, hydrophilic, non-aqueous solvents, gel rheological optimum

### ABSTRACT

Rheological (structural and mechanical) researches are a technological basis at creation of new drugs in the form of ointment, cream, gel, etc. Studying of rheological indicators of the soft medicine will give the chance to define control points of technological process when receiving a preparation.

Rheological studies were performed using the instrument «Rheotest-2» (Germany).

Osmotic activity was studied at a temperature of  $34 \pm 1$  °C studies *in vitro* by dialysis through a semipermeable membrane.

One of the bio-medical needs that have dental, SM is osmotic activity of model sample. Shows that over 240 min there is a gradual increase in osmotic activity of gel to 75%. With 240 minutes to 480 minutes declining absorbent activity base to 56 %. This is due to the number of polymer gel (xanthan gum guarova, 0,8 % – 0,2 %) are known to increase the viscosity of a system increases the osmotic activity of model sample. However, further increase of gum is not desirable from the standpoint of structural and mechanical characteristics.

Therefore, we carried out an experimental study of the structural and mechanical (rheological) properties of a model sample that contains a mixture of xanthan gum, guar gum, and carbomer with the addition of hydrophilic non-aqueous solvents. Shown shcho adding carbomer to guar and xanthan kamedm one hand improves reoparametry model sample, while the other – will reduce the amount of hydrophilic nonaqueous solvent in the gel twice, with 10% glycerol and 5% ethanol and 5 s to 2% 5%.

Moreover, adding carbomer to the xanthan gum and guar increases the osmotic activity of the sample.

*Електронна адреса для листування з авторами: [iu\\_liia@ukr.net](mailto:iu_liia@ukr.net)*