

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим
УДК 615.454.1:544.77
DOI 10.11603/2312-0967.2018.1.8597

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ

© Т. А. Шостак¹, Ю. Я. Мельник², В. Й. Скорохода²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹

Національний університет «Львівська політехніка»²

t_shostak8@ukr.net

Мета роботи. Вивчити реологічні властивості гелю на основі гуарової камеді з комплексним густим екстрактом (КГЕ) трави звіробою та квіток нагідок, і на цій підставі обґрунтовано внести корективи у оптимальний склад гелю.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження був гель на основі гуарової камеді з КГЕ трави звіробою та квіток нагідок. Визначення реологічних параметрів проводили за температури 18, 35 та 50 °C на віскозиметрі Rheomat-30. Дослідження проводили в інтервалі швидкостей зсуву 8,35...97,3 с⁻¹ із використанням системи коаксіальних циліндрів.

Результати й обговорення. Визначено, що розроблений гель є неньютонівською рідиною, має пластичний тип текучості та незначні тиксотропні властивості. Зміна температур в інтервалі 18...50 °C майже не впливає на тип текучості. При підвищенні температури спостерігається незначне зниження в'язкості, що забезпечить необхідні параметри технологічного процесу та задовільні споживчі характеристики – гарну намазуваність та здатність до екструзії з туб. Утворення стабільної структури гелю вказує на перспективність використання гуарової камеді під час опрацювання лікарських засобів (ЛЗ), які можуть зберігатись за різних температурних умов.

Висновок. Досліджено реологічні властивості гелю з гуаровою камеддю на гідрофільній основі з комплексним густим екстрактом трави звіробою та квіток нагідок, призначеного для лікування ранових процесів у другій та третій фазах та при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота. За результатами досліджень визначено залежність структурно-механічних властивостей гелю від температури та побудовані реограми.

Ключові слова: гель; камедь гуарова; реологічні дослідження; в'язкість.

Вступ. Згідно з даними Державного реєстру зараз на вітчизняному ринку зареєстровано 8 комбінованих лікарських засобів, у склад яких входять рослинні препарати (РП) на основі трави звіробою, квіток нагідок (календули) та інших компонентів. Аналіз ринку свідчить, що вітчизняні виробники надають перевагу таким лікарським формам (ЛФ), як настойкам та зборам, а іноземні – гелям, мазям, таблеткам і розчинам для ін'єкцій. Це свідчить про перспективність створення вітчизняних препаратів у формі м'яких лікарських засобів (МЛЗ), адже використання зборів та настоек є незручним та малоефективним. На фармацевтичному ринку України зареєстрований тільки ЛЗ у двох МЛФ для зовнішнього застосування (гель та мазь Траумель С, *Biologische Heilmittel Heel*, Німеччина), у склад яких входять РП на основі трави звіробою та квіток нагідок, тому актуальним є впровадження в український фармацевтичний ринок нових ЛЗ у формі гелів або мазей, що зробить лікування доступнішим порівняно з іноземними виробниками, зручнішим у застосуванні та ефективнішим [1, 2].

В Україні зареєстровано та використовують мазь календули як антисептичний, протизапальний та ранозагоювальний засіб під час лікування шкірних за-

хворювань: висипів, екземи та опіків [1]. Недоліком цього засобу є те, що він не проявляє достатньої ранозагоювальної та протизапальної дії під час лікування ранових процесів у другій та третій фазах. Застосування цієї мазі для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) має ряд недоліків: нерівномірність контакту діючої речовини із слизовою оболонкою рота, короткочасність її взаємодії з тканинами, швидке зниження концентрації через розбавлення слиною та вимивання лікарської речовини у нижні відділи шлунково-кишкового тракту. Гідрофобну основу, яку важко наносити, нерівномірно розподіляється слизовою оболонкою, призводить до нерівномірного вивільнення лікарської речовини, погано змивається та залишає слід на одязі [3].

Окрім мазей, для лікування ранових процесів у 2-й і 3-й фазах та захворювань СОПР часто використовують настойку нагідок у формі 70 % розчину для зовнішнього застосування та полоскання ротової порожнини виробництва ПАТ «Галичфарм» (м. Львів). Така настойка проявляє виражену антисептичну та ранозагоювальну дію, однак її застосування не забезпечує всмоктування активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у відповідній дозі в ранову поверх-

ню та крізь СОПР. Тому науковцями кафедри технології ліків і біофармації ЛНМУ імені Данила Галицького для підсилення дії настійки нагідок введено додатково настійку звіробою і отримано КГЕ трави звіробою та квіток нагідок змішуванням настійок звіробою 40 % та нагідок 70 % у співвідношенні 1:10 із подальшим упарюванням.

Як ЛЗ для лікування ранових процесів у 2-й і 3-й фазах та при захворюванні СОПР обрано гель, оскільки його можна вважати найоптимальнішою ЛФ для місцевого застосування, призначеною для ділянок шкіри та слизової. Це зумовлено рядом переваг гелів порівняно з іншими МЛФ. Гелі легко наносяться, швидко вивільняють лікарські речовини, гігієнічні, не забруднюють одяг унаслідок швидкого поглинання та проникності у верхні шари епідермісу, не залишають жирних слідів, проявляють охолоджуючий ефект, забезпечують тривалий контакт діючої речовини із слизовою оболонкою ясен, добре зв'язують залишки вологи та сприяють найбільшому наповненню ран [4].

На підставі виконаних досліджень обґрунтовано склад ЛЗ, у якому як АФІ використано КГЕ трави звіробою та квіток нагідок, який володіє ранозагоювальною та протизапальною дією; камедь гуарова – гелетворювач; пропіленгліколь, який володіє доброю розчинною здатністю, сприяє всмоктуванню діючої речовини та забезпечує вологоутримувальну дію; ніпагін та ніпазол (метил- і пропілпарагідроксибензоат) – антимікробні консерванти, що призначені для запобігання мікробному забрудненню готового засобу під час зберігання та застосування, оскільки розроблений гель має високий вміст водної фази; вода – розчинник [5].

За результатами експериментальних досліджень розроблено технологічну схему одержання гелю та частково проведено його аналіз на відповідність вимогам нормативної документації [5, 6].

Одним із важливих показників споживчих характеристик МЛЗ є реологічні (структурно-механічні) властивості, які суттєво впливають як на зручність нанесення ЛЗ, так і на його біодоступність [7, 8]. Відповідно до концепції реології – науки про деформацію та текучість тіл, до структурно-механічних властивостей мазей відносять: структурну в'язкість, напруження зсуву та швидкість зсуву. Тому виникає необхідність дослідження реологічних характеристик МЛФ, а також урахування впливу компонентного складу та зовнішніх чинників на консистенцію готового продукту [9, 10].

Матеріали і методи. Реологічні властивості гелю досліджували на віскозиметрі Rheomat-30 з використанням адаптера ротаційного типу з коаксіальними циліндрами згідно з ISO 3219 в інтервалі швидкостей зсуву 8,35...97,3 с⁻¹ у діапазоні температур 18...50 °С. Використовували вимірювальну систему MS-14 (шпindel діаметром 14 мм; камера діаметром 20 мм і об'ємом 8 см³). Необхідну температуру забез-

печували за допомогою ультратермостата MLW типу УН-8, оснащеного спеціальною циркуляційною коміркою, виготовленою з пластику. Як теплоносії використовували демінералізовану воду.

Перед початком досліджень прилад прогрівали протягом не менше 20 хв, після чого порцію досліджуваного гелю за допомогою дозатора поміщали у зовнішній циліндр (камеру) і встановлювали його у робоче положення. Після вмикання приладу внутрішній циліндр починає обертання. Обертання на даній швидкості проводили до стабілізації положення показів вторинного приладу, що вимірює кут α відносно повороту внутрішнього і зовнішнього циліндрів. Включали послідовно наступні швидкості зсуву та отримували відповідні результати.

В'язкість гелю η (у Па·с) визначали за відношенням напруження зсуву до швидкості зсуву:

$$\eta = \frac{\tau}{D_r},$$

де D_r – швидкість зсуву (с⁻¹); τ – напруження зсуву (Па), яке визначали зі співвідношення:

$$\tau = \tau_r \cdot \alpha,$$

у якому τ_r – константа приладу, Па $\tau_r = 6,378$ Па; α – показ шкали приладу.

Результати й обговорення. Здатність до намазування гелю пов'язана з напруженням зсуву. Принцип вивчення реологічних властивостей полягає у тому, що вимірюється напруження зсуву, яке виникає у матеріалі, вміщеному у вузький зазор між обертовим і нерухомим циліндрами. Обертаний внутрішній циліндр, пов'язаний віссю з пружиною, передає момент обертання від внутрішнього циліндра на потенціометр. Покази потенціометра пропорційні моменту обертання, який лінійно залежить від напруження зсуву.

Важливою характеристикою гелевих систем є залежність їх властивостей від температури. Бажано, щоб структурно-механічні та споживчі характеристики ЛЗ менше залежали від температури. У більшості випадків підвищення температури призводить до значного зниження реологічних показників і, відповідно, до зниження стабільності та споживчих характеристик.

Визначали залежність структурно-механічних властивостей від швидкості зсуву та температури. Визначення здійснювали за температур 18, 35 та 50 °С, що відповідають передбачуваним температурам проведення технологічного процесу виробництва гелів, їх зберігання та застосування. Результати представлені на рисунку 1.

Як видно з даних рисунка 1, структурно-механічні властивості зразків гелів із гуаровою камеддю незначно залежать від коливань температури в інтервалі від 18 до 50 °С, що можна пояснити утворенням жорсткої спіралеподібної структури гуарової камеді. Рео-

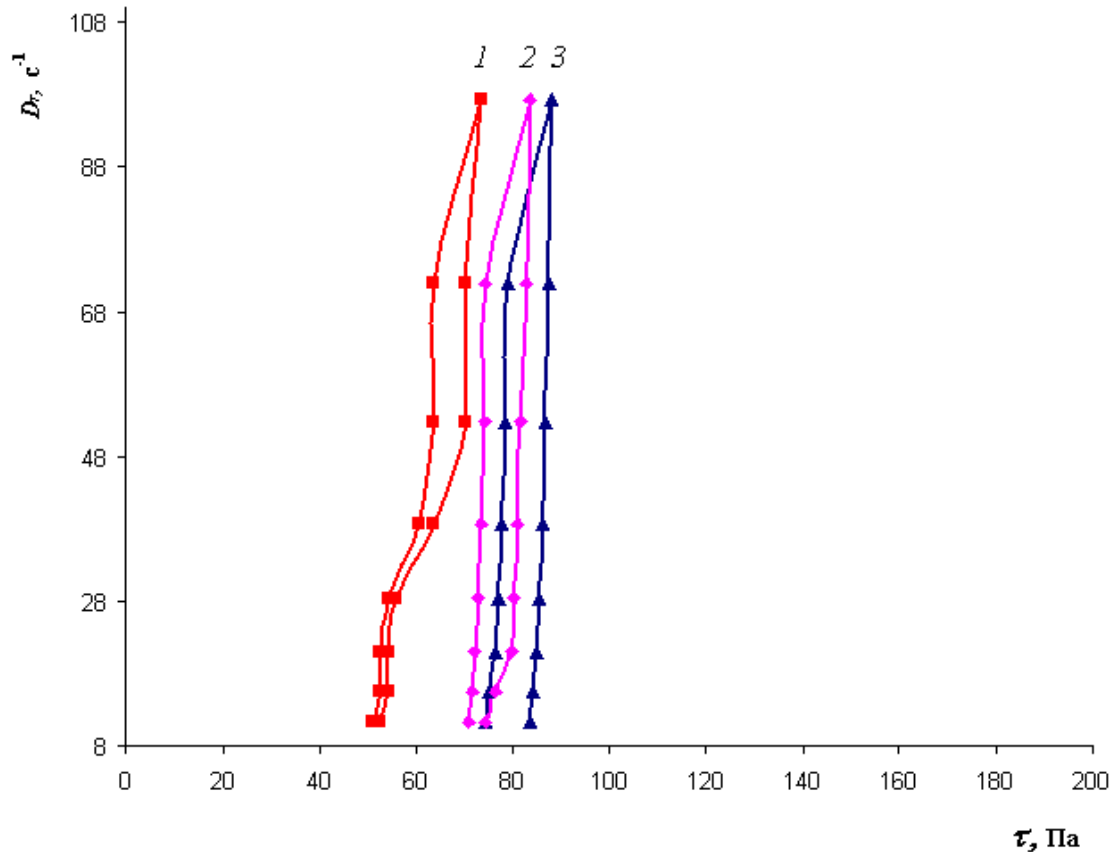


Рис. 1. Реограми гелю на основі гуарової камеді з КГЕ трави звіробою та квіток нагідок за температур: 1 – 50 °С; 2 – 35 °С; 3 – 18 °С.

грами показують, що досліджуваний гель є неньютоновою рідиною, має пластичний тип текучості та незначні тиксотропні властивості. Під час зменшення напруження зсуву в'язкість майже відразу відновлюється, це свідчить про невелику тиксотропність гелю. Пластичність є наслідком формування агломерату молекулами великої молекулярної маси за допомогою утворення водневих зв'язків і закручених ланцюгів полімерів [7–10].

Зміна температур у вивченому інтервалі майже не впливає на тип текучості, пов'язано це з наявністю упорядкованої сітки спіральних жорстких молекул. З підвищенням температури спостерігається незначне зниження в'язкості та зменшення петлі гістерезису. Утворення стабільної структури гелю зумовлює наявність стабілізуючих та суспендуючих властивостей гуарової камеді, що може бути використано для розроблення складу МЛФ та вказує на перспективність використання гуарової камеді під час опрацювання ЛЗ, які можуть зберігатись за різних температурних умов [7]. Реограми (рис. 1) демонструють криві, які знаходяться в межах реологічного оптимуму. Це зумовлює необхідні реологічні та споживчі характеристики досліджуваного гелю на гідрофільній основі.

Залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву гелю досліджували за температури 18, 35 і 50 °С. Дані, відображені на рисунку 2, свідчать про поступове зниження в'язкості під час зростання швидкості зсуву, що пов'язано з руйнуванням структури гелеутворювача, тому що у колоїдній сітці гуарової камеді наявні водневі комплекси слабко зв'язаних молекул, які легко руйнуються під час зростання напруження зсуву [7].

Зниження в'язкості під певним фізичним впливом забезпечить необхідні параметри технологічного процесу та задовільні споживчі характеристики – гарну намазуваність та здатність до екструзії з туб.

Висновки. Досліджено реологічні властивості гелю з гуаровою камеддю на гідрофільній основі з комплексним густим екстрактом трави звіробою та квіток нагідок. Визначено залежність структурно-механічних властивостей досліджуваного лікарського засобу від температури. Встановлено, що гель з екстрактом трави звіробою та квіток нагідок у досліджуваному інтервалі швидкостей зсуву 8,35...97,3 с⁻¹ і температури 18, 35, 50 °С відзначається стабільною структурною в'язкістю та не проявляє тиксотропних властивостей.

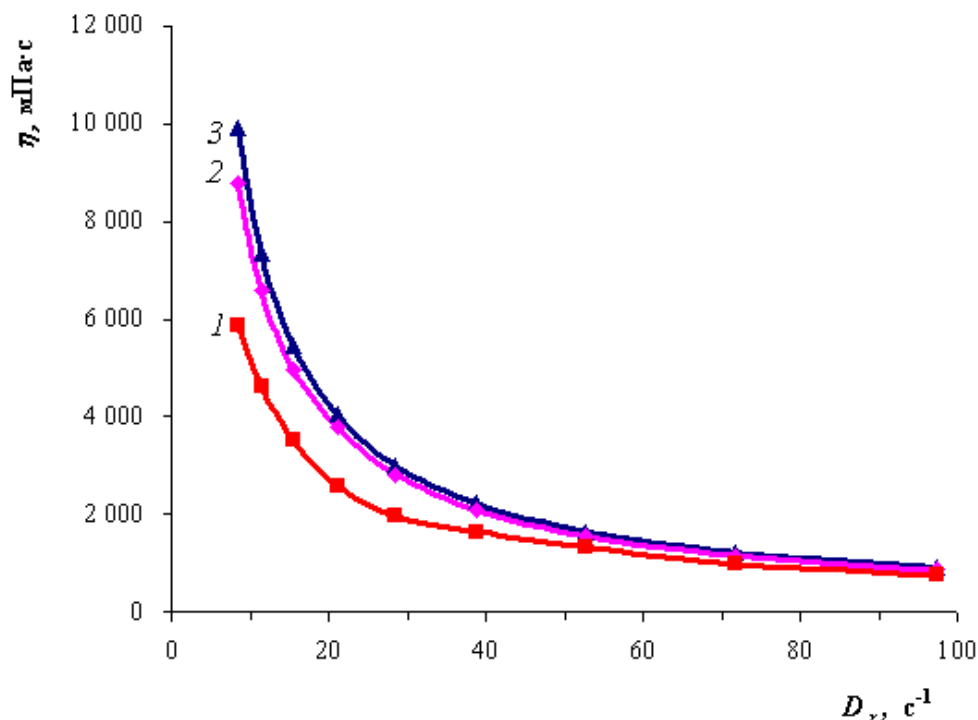


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості (η) гелю на основі гуарової камеді з КГЕ трави звіробою та квіток нагідок від швидкості зсуву (D) за температур: 1 – 50 °C; 2 – 35 °C; 3 – 18 °C.

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕЧЕБНОГО ГЕЛЯ НА ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЕ

Т. А. Шостак¹, Ю. Я. Мельник², В. И. Скорохода²

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹

Национальный университет «Львовская политехника»²

t_shostak8@ukr.net

Цель работы. Изучить реологические свойства геля на основе гуаровой камеди с комплексным густым экстрактом (КГЭ) травы зверобоя и цветков календулы и на этом основании обоснованно внести коррективы в оптимальный состав геля.

Материалы и методы. Объектом исследования был гель на основе гуаровой камеди с КГЭ травы зверобоя и цветков календулы. Определение реологических параметров проводили при температуре 18, 35 и 50 °C по вискозиметру Rheomat-30. Исследования проводились в интервале скоростей сдвига 8,35 ... 97,3 с⁻¹ с использованием системы коаксиальных цилиндров.

Результаты и обсуждение. Определено, что разработан гель является неньютоновской жидкостью, имеет пластический тип текучести и незначительные тиксотропные свойства. Изменение температур в интервале 18 ... 50 °C почти не влияет на тип текучести. При повышении температуры наблюдается незначительное снижение вязкости, обеспечит необходимые параметры технологического процесса и удовлетворительные потребительские характеристики – хорошее намазывание и способность к экструзии из туб. Образование стабильной структуры геля указывает на перспективность использования гуаровой камеди при обработке лекарственных средств (ЛС), которые могут храниться в разных температурных условиях.

Вывод. Исследованы реологические свойства геля с гуаровой камедью на гидрофильной основе с комплексным густым экстрактом травы зверобоя и цветков календулы, предназначенного для лечения раневых процессов во второй и третьей фазах и при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. По результатам исследований определена зависимость структурно-механических свойств геля от температуры и построены реограммы.

Ключевые слова: гель; камедь гуаровая; реологические исследования; вязкость.

THE STUDY OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF TREATMENT GEL ON HYDROPHILIC BASIS

T. A. Shostak¹, Yu. Ya. Melnyk², V. Y. Skorokhoda²

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University¹

Lviv Polytechnic National University²

t_shostak8@ukr.net

The aim of the work. Determining the rheological properties of gel on the basis of guar gum with a complex dense extract (CDE) of hypericum herbs and calendula flowers and on this basis to make reasonable adjustments to the optimal composition of the gel.

Materials and Methods. The subject of the study is a gel based on guar gum from CDE of hypericum herbs and calendula flowers. The determination of rheological properties was carried out at a temperature of 18, 35 and 50 °C applying viscometer Rheomat-30. The studies were carried out in shear field from 1 s-1 to 200 s-1 using coaxial cylinders.

Results and Discussion. It has been defined that the developed gel is a non-Newtonian liquid; it has a plastic type of fluidity and slight thixotropic properties. The change of temperature in the range of 18, 35 and 50°C has almost no effect on the type of flow. With an increase in temperature, a slight decrease in viscosity is observed, which will provide the necessary parameters of the technological process and satisfactory consumer characteristics, in particular, good daubing properties and the ability to extrude from tubes. The formation of a stable gel structure indicates the prospect of using guar gum during processing of drugs that can be stored at different temperature conditions.

Conclusion. There have been studied rheological properties of a gel with a guar gum on a hydrophilic basis with a complex dense extract of hypericum herbs and calendula flowers that is intended to treat wound processes in the second and third phases as well as oral mucosa diseases. According to the results of the studies there has been defined the dependence of the structural and mechanical properties of the gel on temperature and respective rheograms have been constructed.

Key words: gel; guar gum; rheological research; viscosity.

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. – Київ. <http://moz.gov.ua/>
2. Shostak T. A. Substantiation of the Significance for Pharmaceutical Development of Medicinal Products on the Basis of Herbal Preparations of Hypericum Herb and Calendula Flowers / T. A. Shostak // The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy. – Kaunas, Lithuania, 2017. – P. 122–125.
3. Застосування різних форм лікарських засобів при запальних захворюваннях пародонта і карієсі / Н. С. Фізор, Л. С. Кравченко, І. А. Науменко [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2010. – Т. 122, № 6. – С. 29–33.
4. Питання вибору допоміжних речовин для гелів / Т. А. Шостак, Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, С. Б. Білоус // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матер. 4-ї міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. – Харків, 2014. – С. 326–327.
5. Argumentation of the composition of new semi-solid medicinal preparation on the basis of complex soft extract of Hypericum and Calendula flowers / T. A. Shostak, S. B. Bilous, N. V. Dilai, T. H. Kalyniuk // The Pharma Innovation. – 2017. – Vol. 5 (6). – P. 11–14.
6. Шостак Т. А. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок / Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Л. В. Вронська // Фармацевтичний журнал. – 2017. – № 3-4. – С. 71–79.
7. Половко Н. П. Дослідження гелів гуарової камеді / Н. П. Половко, А. О. Башура, О. Г. Башура // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 94–96.
8. Давтян Л. Л. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу / Л. Л. Давтян, В. А. Вашук, Ю. П. Поліщук // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 4. – С. 52–58.
9. Ковальов В. В. Дослідження структурно-механічних властивостей комбінованої м'якої лікарської форми з рослинним екстрактом / В. В. Ковальов // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 96–100.
10. Глазкова О. М. Реологія / О. М. Глазкова // Фармацевтична енциклопедія: вид. 3-тє / під ред. акад. НАНУ Черних В. П. – К. : Моріон, 2014. – С.1449–1453.

References

1. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy / MOZ Ukrainy. Kyiv. <http://moz.gov.ua/>. Ukrainian.
2. Shostak TA [Substantiation of the Significance for Pharmaceutical Development of Medicinal Products on the Basis of Herbal Preparations of Hypericum Herb and Calendula Flowers]. The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy. Kaunas, 2017. 122–125.
3. Fizor NS, Kravchenko LS, Naumenko IA. The use of dif-

Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy

ferent forms of drugs for inflammatory periodontal disease and caries. Odeskyi med zhurn. 2010;122(6): 29-33. Ukrainian.

4. Shostak TA, Hudz NI, Kalyniuk TH, Bilous SB. Pytannia vyboru dopomizhnykh rechovyn dlia heliv. Suchasni dos. farmatsev. tekhnol. i biotekhnolohii: mater. 4-i mizhnar. nauk.-prakt. konf. Kharkiv, 2014. 326-7. Ukrainian.

5. Shostak TA, Bilous SB, Dilai NV, Kalyniuk TH. Argumentation of the composition of new semi-solid medicinal preparation on the basis of complex soft extract of Hypericum and Calendula flowers. The Pharma Innovation. 2017;5(6): 11-4.

6. Shostak TA, Kalyniuk TH, Vronska LV. [Identification and quantitative determination of the flavonoids of the complex

dense extract of st. John's wort herb and pot marigold flowers]. Farmatsevt zhurn. 2017;3-4: 71-9. Ukrainian.

7. Polovko NP, Bashura AO, Bashura OH. [Research gels guar gum]. Aktual. pytannia farmatsevt. i med. nauky ta prakt. 2012;2(9): 94-6. Ukrainian.

8. Davtian LL, Vashchuk VA, Polishchuk YuP. [Rheological research as the basis of the technological process in the case of the creation of a new medicinal product]. Farmatsevt zhurn. 2013;4: 52-8. Ukrainian.

9. Kovaliov VV. [Study of the structural and mechanical properties of mild combined medicinal form with plant extracts]. Farmatsevt chasop. 2013;4: 96-100. Ukrainian.

10. Hlaskova OM. Rheology. Pharmaceutical Encyclopedia. [Реологія. Фармацевтична енциклопедія] Kyiv: «Moriion»; 2014; Ukrainian.

Отримано 05.01.2018