

ЛІТЕРАТУРА

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 1982. — 192 с.
2. Драник Л.И. Некоторые направления развития мягких лекарственных форм // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств. Тез. докл. респ. научн. конф., 1991. — Х., 1991. — С. 111.
3. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Корчагина Е.И. и др. Разработка гидрофильных основ с регулируемыми физико-химическими и биофармацевтическими свойствами // Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования, производство, реализация: Тез. докл. научно-практ. конф. — Х., 1992. — С. 34.
4. Технология и стандартизация лекарств // Сб. науч. трудов ГНЦОЛ / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. — Х.: ООО «Рирег», 1996. — 784 с.

УДК 615.454

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ «ТРОКСЕРУТИН 2%» И «ЭКОНАЗОЛ 1%»

А. М. Ткаченко, И. М. Перцев, Е. Л. Халеева

Национальная фармацевтическая академия Украины

Изучение структурно-механических свойств лекарственных систем с пластично-упруго-вязкой средой (гелей, кремов, мазей и др.) представляет как теоретический, так и практический интерес, поскольку они могут служить объективными характеристиками качества [1] и характеризовать «постоянство» их свойств на всех этапах: разработки, производства и продвижения до потребителя, включая применение [4]. Контроль реологических показателей гелей предусматривается ГФ Украины и международными стандартами.

Структурно-механические показатели гелей в значительной мере зависят и от степени их механической обработки (гомогенизации) и других факторов, что необходимо учитывать при организации технологических процессов, включая и экономичность их проведения. Под влиянием механических воздействий возможны процессы декструкции составных компонентов и изменение свойств системы в целом [5]. Способность гелей легко перемешиваться и гомогенизоваться в реакторах без приложения значительных усилий, транспортироваться через трубопровод в бункер тубонаполнительного автомата зависят от их реологических свойств. При их учете можно значительно повысить эффективность технологических процессов [2, 4].

Экспериментальная часть

Учитывая влияние структурно-механических свойств гелей на технологические параметры производства, а также биологические и фармацевтические свойства готового продукта, нами изучались основные реологические показатели гелей «Троксерутин 2%» и «Эконазол 1%», производство которых организовано в ОАО «ХФЗ «Красная звезда».

С целью изучения влияния концентрации гелеобразователя на реологические свойства гелей нами готовились модельные дисперсные системы, содержащие различное количество карбопола-934: 0,3%, 0,6%, 0,9%, 1,3%, 1,5%, 2,0% и 3,0%. Измерение реологических параметров модельных систем проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» типа RV (Германия) с коаксиальными цилиндрами для определения динамической вязкости ньютоновских и неньютоновских жидкостей. Прибор позволял измерить касательное напряжение сдвига геля в интервале $1,6-3 \cdot 10^3$ Па при скорости сдвига от 0,2 до 1310 с^{-1} . Касательное напряжение сдвига вычисляли по формуле: $r = z \cdot a$, где r – касательное напряжение сдвига, 10^{-1} Па; z – константа цилиндра, 10^{-1} Па/дел. шкалы (указана в паспорте прибора); a – значение, отмеченное на шкале индикатора прибора. Эффективную вязкость рассчитывали, используя полученные величины касательного напряжения сдвига по формуле: $\eta = r / D_r$, где η – эффективная вязкость, Па · с; r – касательное напряжение сдвига, 10^{-1} Па; D_r – скорость сдвига, с^{-1} . По реограммам, отражающим зависимость касательного напряжения сдвига (r) от градиента скорости (D_r), делали вывод о типе течения и наличии тиксотропных свойств в системе.

Как показали исследования, реограммы водных дисперсий в диапазоне концентраций от 0,3 до 0,9% характеризовались наличием нижнего предела текучести. При увеличении концентрации карбопола в изучаемом образце наблюдался переход от пластичного к псевдопластичному типу течения и появлению тиксотропных свойств (рис. 1). Дисперсные системы с концентрацией 2% и более имели плотную неоднородную гелеобразную структуру,

Градиент скорости 1

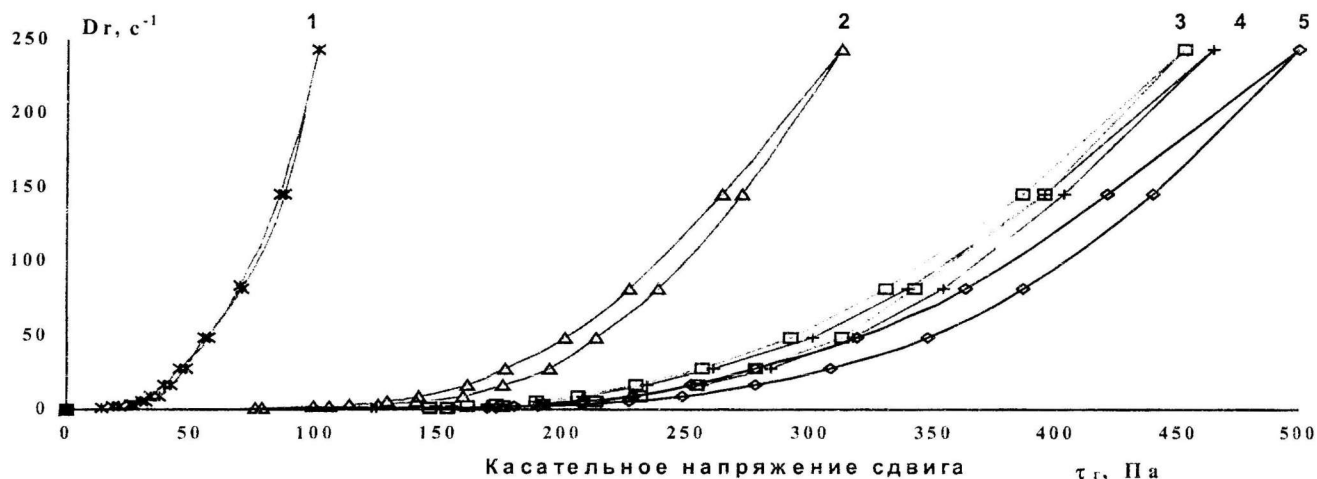


Рис. 1. Реограммы гелей на основе карбопола-934 разной концентрации: 1 – 0,3 %; 2 – 0,6 %; 3 – 0,9 %; 4 – 1,5 %; 5 – 2,0 %.

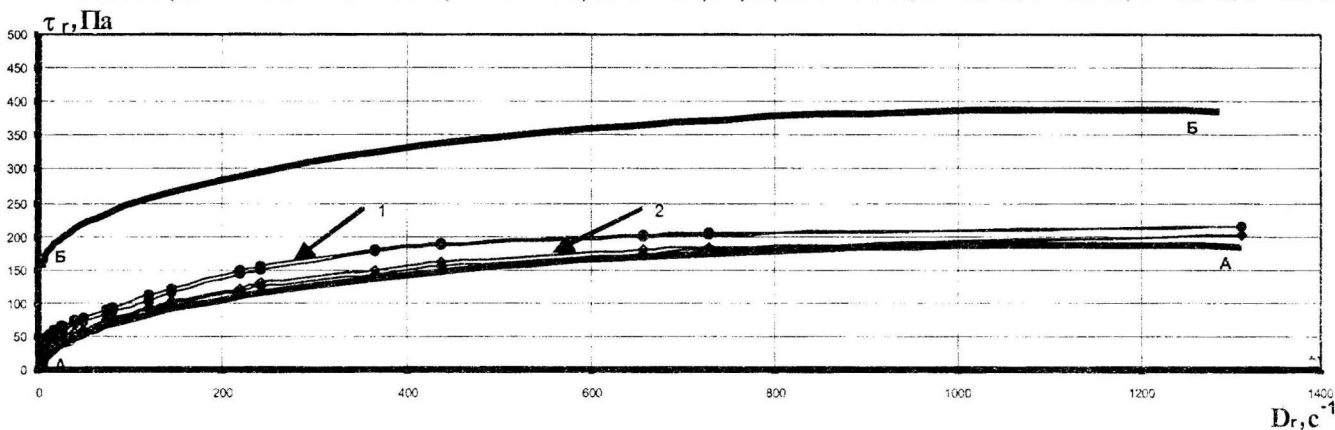


Рис. 2. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига гелей: 1 – «Троксерутин 2%», 2 – «Эконазол 1%»

дальнейшая нейтрализация которых приводила к резкому увеличению структурной вязкости, образованию плотного геля, в который невозможно было ввести и равномерно распределить концентрат действующего вещества.

Нейтрализация водных дисперсий карбопола вызывала резкое повышение реопараметров (таблица) и образование прозрачных гелей. Эффективность гелеобразования (увеличение структурной вязкости после нейтрализации) зависело от концентрации карбопола, что соответствует данным литературы [3]. В диапазоне 0,6–1,5 % гелеобразование происходит более эффективно. С повышением концентрации карбопола свыше 2% структурная вязкость увеличивалась незначительно, что подтверждает целесообразность готовить гели в диапазоне концентраций 0,5–1,5 %.

Для изучения влияния концентрации действующих веществ на реологические свойства гелей были приготовлены модельные системы, содержащие троксерутина 1 %, 2 %, 3 % и эконазола 0,5 %, 1 %, 1,5 % и 2 %.

Как показали исследования, увеличение количества троксерутина в образце приводило к незначительному снижению вязкости, что можно объяснить изменением

(снижением) рН системы; увеличение количества эконазола в образцах не оказывало заметного влияния на реологические параметры.

Для изучения влияния температуры на консистентные свойства гелей касательное напряжение сдвига измеряли при температуре 20°C (предполагаемая температура хранения гелей), 35°C (предполагаемая температура нанесения гелей на кожный покров) и 50°C (предельная температура, при которой гарантируется сохранность фармакотерапевтических свойств субстанций в процессе производства гелей). Объекты исследования термостатировались при измерении реопараметров в ультратермостате NBE (точность $\pm 0,1^\circ\text{C}$), температура измерялась термометром с ценой деления $0,1^\circ\text{C}$. Структурная вязкость геля «Троксерутин 2%» незначительно уменьшалась с повышением температуры, поэтому необходимо контролировать этот параметр на этапе фасовки. Структурная вязкость геля «Эконазол 1%» практически не изменялась.

Технологические и потребительские свойства гелей «Троксерутин 2%» и «Эконазол 1%» изучались при различных величинах напряжения сдвига (при темпера-

Таблица

Влияние концентрации карбопола-934 на структурную вязкость образцов до и после нейтрализации ($D_r = 3,0 \text{ с}^{-1}$)

| Наименование | Структурная вязкость ζ (Па · с) при различной концентрации карбопола 934 | | | | | |
|---|--|--------|-------|---------|-------|--------|
| | 0,3% | 0,6% | 0,9% | 1,5% | 2% | 3% |
| Водная дисперсия (до нейтрализации) | 0,4165 | 0,604 | 0,744 | 2,232 | 3,348 | 12,184 |
| Гель (после нейтрализации до pH 7,0) | 8,84 | 41,925 | 58,5 | 129,804 | 69,22 | 101,4 |
| Увеличение структурной вязкости в п раз | 21 | 70 | 78 | 58 | 20 | 8 |

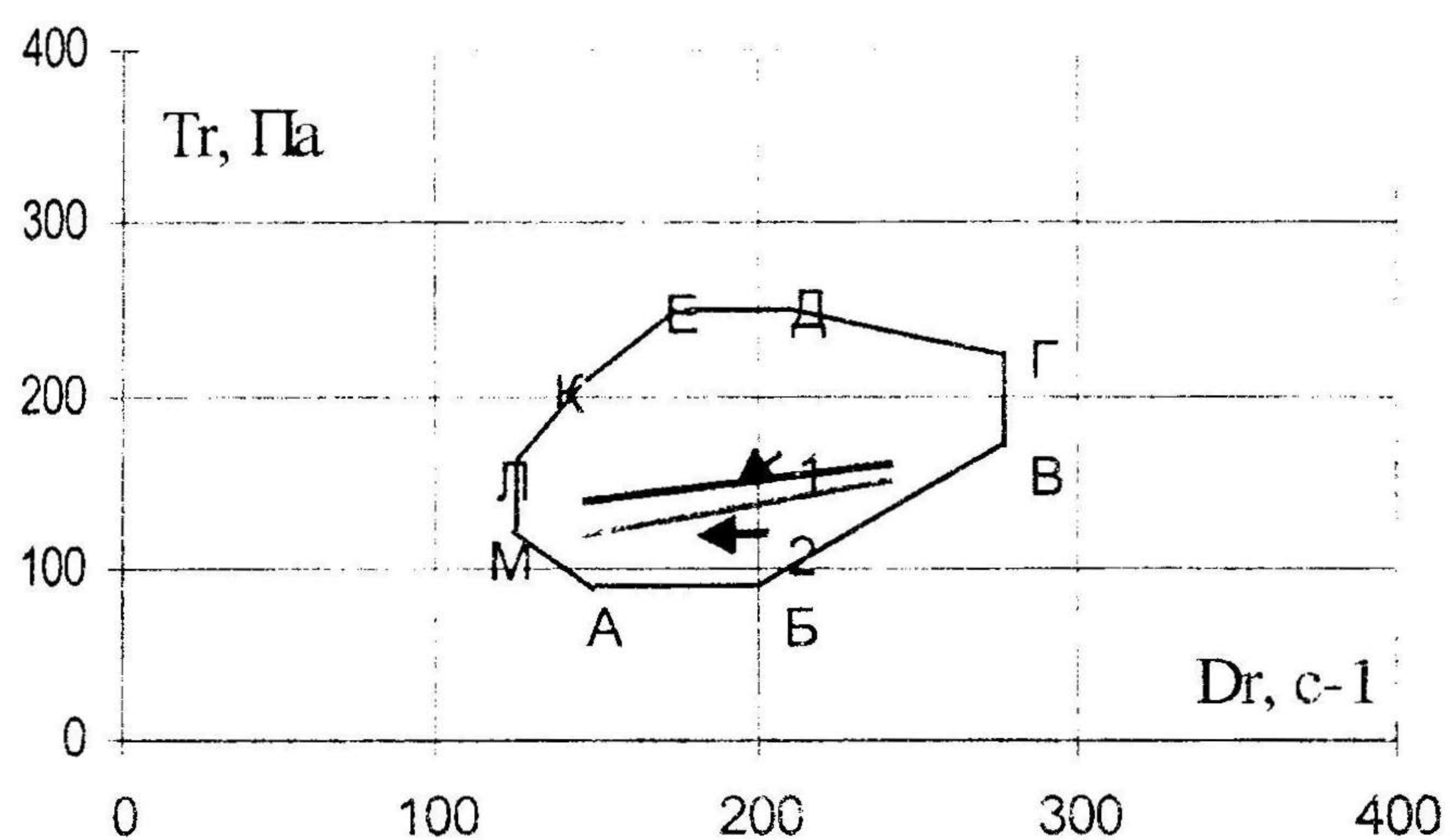


Рис. 3. Ограниченные реограммы течения гелей в диапазоне скоростей сдвига $125\text{--}275 \text{ с}^{-1}$:
1 — «Троксерутин 2%», 2 — «Эконазол 1%»

туре 20°C). Полученные зависимости нелинейные, что свидетельствует о том, что исследуемые гели являются неньютоновскими жидкостями. При увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно возрастали и постепенно переходили в прямые. Расстояние между восходящей и нисходящей кривой течения (петля Гистерезиса) незначительно, что свидетельствует о слабой структурированности системы. Так как кривые течения изучаемых образцов укладывались в «область рео-

логического оптимума» для гидрофильных мазей (рис. 2, границы обозначены кривыми А–А и Б–Б), это свидетельствовало о том, что консистенция гелей является удовлетворительной.

Ограниченные реограммы течения гелей при температуре $34 \pm 1^\circ\text{C}$ в диапазоне скоростей сдвига $125\text{--}275 \text{ с}^{-1}$ дают возможность утверждать об их удовлетворительном свойстве нанесения на кожу, так как они полностью укладываются в «область реологического оптимума» нанесения гидрофильных мазей, ограниченного площадью многоугольника АБВГДЕКЛИМ (рис. 3).

ВЫВОДЫ

1. Установлено влияние концентрации гелеобразователя и действующих веществ (троксерутина и эконазола) на консистентные свойства гелей «Троксерутин 2%» и «Эконазол 1%».

2. Установлено, что объекты исследования обладают удовлетворительными реологическими свойствами. Это положительно сказывается как при организации их производства, так и при применении потребителем, что является контрольным показателем качества при осуществлении промышленного производства продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркуша А.А., Перцев И.М. Оценка и контроль качества консистенции мазей с использованием реограмм / Информ. письмо. — К.: РЦНМИ МЗ УССР. — Вып. 10 по проблеме «Фармация», 1983. — 2 с.
2. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г. и др. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Способ 1. Исследование реологических свойств мазей на растворимых основах // Фармаком. — 1999. — № 6. — С. 10–16
3. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Способ 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. — 2001. — № 2. — С. 52–61
4. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
5. Цагарелишвили Г.В., Башура Г.С. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения. — Тбилиси: Мецниереба, 1969. — 96 с.