

# РЕЦЕПТ

www.recipe.by

5 (103) 2015

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1220

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»,  
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

**Адрес редакции:**  
220012, Минск, ул. Чернышевского, 10а, оф. 805  
Тел.: (017) 280 01 12, (017) 280 88 09  
e-mail: recipe@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Гарбуз А.Г.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Мурашко А.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Представительство в Украине:**  
ООО «Издательский дом  
«Профессиональные издания»

**Директор** Ильина В.А.  
**Контакты:**  
Тел.: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50  
e-mail: profidom@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 74929  
ведомственный индекс 749292

В Украине подписка оформляется через офис  
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания».

В электронных каталогах «Газеты и журналы»  
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»  
(Российская Федерация)  
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)  
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)  
ГП «Пресса» (Украина)  
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)  
АО «Летувос паштас» (Литва)  
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)  
Фирма «INDEX» (Болгария)  
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 74929

Электронная версия журнала доступна  
на сайте научной электронной библиотеки РФ  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) и в базе данных East View  
на сайте [www.eastview.com](http://www.eastview.com)

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и представительство издательства в Киеве  
по тел.: +38 (067) 360 93 80

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.  
Цена свободная.

Подписано в печать: 10.11.2015.  
Тираж 1500 экз.  
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

**Отпечатано** в типографии ОАО «ТРАНСТЭКС»  
Лиц. 02330/36 от 23.01.2014.  
Свид. о гос. рег. ИИРПИ № 2/37 от 29.01.2014.  
З. 279. Т. 3530.

## © «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного  
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2015  
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2015

**Новости регистрации**

Обзор регистрации  
лекарственных средств  
*Воронов Г.Г.* .....8

**Анализ фармацевтических рынков**

Исследование рынка безрецептурных  
лекарств в Украине: результаты  
анализа социально ориентированных  
регулирующих перечней  
*Тетерич Н.В.* ..... 16

**Обзоры и лекции**

Таргетная синтетическая базисная  
терапия ревматоидного артрита  
*Кундер Е.В.* ..... 25

Возможности медикаментозной  
коррекции внепеченочных  
проявлений хронической  
НСV-инфекции  
*Лукашик С.П., Карпов И.А.* ..... 38

Прогнозирование производных  
хиназолина с потенциальным  
противоопухолевым действием  
методом докинг-анализа  
*Мешкова Н.А., Шарыкина Н.И.,  
Кельш Я.П., Ярмолюк С.Н., Бджола В.Г.,  
Демченко А.М., Бобкова Л.С.* ..... 47

**Научные исследования**

Роль однонуклеотидных  
полиморфизмов в эффективности  
этиотропной терапии хронического  
вирусного гепатита С 1-го генотипа  
препаратами интерферона  
и рибавирином  
*Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В.,  
Карпов И.А., Соловей Н.В.,  
Левданский О.Д.* ..... 52

Динамика функционального  
состояния почек, магистральных  
артериальных сосудов,  
вариабельности сердечного ритма  
и микроциркуляции у больных

гипертензивной нефропатией  
под влиянием терапии  
*Фуштей И.М., Токаренко А.А.* ..... 62

Исследование антиальтеративных  
и антипролиферативных свойств  
комбинации глюкозамина  
с кетопрофеном в форме крем-геля  
*Давишня Н.В., Зупанец И.А., Шебеко С.К.* ..... 77

Исследование реологических свойств  
эмульсионных систем в зависимости  
от состава эмульгирующей смеси  
и технологии изготовления  
*Кухтенко Г.П.* ..... 85

**Экспериментальные исследования**

Влияние молекулярной массы  
поливинилпирролидона  
на высвобождение  
триметазидадигидрохлорида из  
нерастворимых матричных таблеток  
на основе этилцеллюлозы  
*Могилюк В.В., Давтян Л.Л.* ..... 94

**Клиническое применение  
лекарственных средств**

Внебольничный бактериальный  
менингит: современные аспекты этио-  
тропной и патогенетической терапии  
*Соловей Н.В., Карпов И.А., Щерба В.В.,  
Данилов Д.Е., Борисевич О.В.* ..... 100

**Подготовка кадров**

Некоторые аспекты государственной  
политики Республики Беларусь  
в сфере обращения  
лекарственных средств  
*Сосонкина В.Ф.* ..... 120

**История медицины и фармации:  
лица и события**

В Троицкой аптеке встретились  
любители истории  
*Сосонкина В.Ф.* ..... 124

**Для авторов**..... 128

УДК: 615.454.1

Кухтенко Г.П.  
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Kukhtenko G.  
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

## Исследование реологических свойств эмульсионных систем в зависимости от состава эмульгирующей смеси и технологии изготовления

Study of rheological properties of emulsion systems depending on composition of emulsifying mixture and manufacturing technology

---

### Резюме

---

Проведены комплексные исследования влияния состава эмульгирующей смеси и технологии изготовления на структурно-механические свойства концентрированных эмульсионных систем 1-го рода. В качестве эмульгирующей смеси использовали 2 поверхностно-активных вещества: цетостеариловый спирт (CetostearylAlcohol) и эмульгаторы olivem 1000 (CetearylOlivate), emulpharma 165 (PEG-100 Stearate), emulpharma V (Triceteareth-4 phosphate), mulsifan B20 (Ceteareth 20), erca wax BM1 (CetearylAlcohol), сухой ланолин ЭкраЛан (PEG 75 LanolinFlake), которые варьировали в составе эмульгирующей смеси. Изготовление эмульсий проводили на гомогенизаторе Polytron3100 D, фирмы Kinematica AG (Швейцария), исследование реологических свойств проводили на реовискозиметре «Реотест-2» (Германия) с коаксиальными цилиндрами Н, дисперсионный анализ выполняли на люминесцентном микроскопе «Люмам Р1». В результате исследований было установлено, что все исследуемые образцы высококонцентрированных эмульсий, изготовленные по классической технологии и технологии инверсии фаз, имеют неньютоновской тип течения, течение которых начинается после некоторого приложенного напряжения сдвига, что характеризует их как системы с вязко-пластическими свойствами. Использование в составе эмульгирующей смеси различных эмульгаторов дает эмульсионные системы, которым присущ разнообразный характер изменения структурной вязкости при разрушении с помощью внутреннего цилиндра реовискозиметра и дисперсности частиц эмульсий. Установлено, что свойства образцов, изготовленных по разной технологии, принципиально отличаются.

**Ключевые слова:** мягкие лекарственные средства, эмульсионная система или кремовая основа, структурно-механические (реологические) свойства, эмульгаторы, структурная вязкость, дисперсность, неньютоновской тип течения.

## Abstract

---

A comprehensive study of emulsifying mixture and manufacturing technology influence on the structural and mechanical properties of concentrated emulsion systems of the first kind has been carried out. As emulsifying mixture we used two non-ionic surfactants: cetostearyl alcohol and emulsifiers olivem 1000 (Cetearyl Oliviate), emulpharma 165 (PEG-100 Stearate), emulpharma V (Triceteareth-4 phosphate), mulsifan B20 (Seteareth 20), erca wax BM1 (Cetearyl Alcohol), dry lanolin EkraLan (PEG 75 Lanolin Flake) that varied in the composition of emulsifying mixture. Production of the emulsions was carried out on homogenizer Polytron 3100 D of the company «Kinematica AG» (Switzerland), study of rheological properties was performed on rheoviscometer «Rheotest-2» (Germany) with coaxial cylinders N, analysis of dispersion was performed on fluorescent microscope «Lumam P1».

As a result, studies have found that all investigated samples of highly concentrated emulsions produced by classical technology and phase inversion technology possess non-Newtonian flow type, which flow begins after some applied shear stress, which characterizes them as systems with viscoplastic properties. Use of different emulsifiers in the composition of emulsifying mixture results in emulsion systems which are characterized by different nature of changes in the structural viscosity at destruction by an internal cylinder of rheoviscometer and dispersion of emulsion particles.

It was established that the properties of the samples prepared by different technologies fundamentally differ from each other.

**Keywords:** semisolid medicines, emulsion system or cream base, structural-mechanical (rheological) properties, emulsifiers, structural viscosity, dispersion, non-Newtonian flow.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее время благодаря своим свойствам и широкому ассортименту вспомогательных веществ как носителей действующих веществ все большее внимание ученых обращено на эмульсионные системы. Высококцентрированные эмульсии представляют собой структурированные системы, характеризующиеся вязко-пластическими свойствами, к которым относятся мягкие лекарственные формы. Структурно-механические или реологические показатели являются важнейшими характеристиками, определяющими устойчивость вязко-пластических систем. Исследование этих показателей имеет важное значение при разработке состава лекарственного средства и технологии его изготовления, а также обеспечивает производство готового лекарственного средства постоянного качества [1, 4]. Консистентные свойства всех мягких лекарственных средств напрямую зависят от используемой композиции вспомогательных веществ, которые в совокупности обеспечивают способность системы высвобождать активные вещества и намазываться на поверхность кожи. Обладая теоретическими основами по разработке состава эмульсионных систем, уже на этапе планирования эксперимента можно варьировать конечным результатом путем научного подбора вспомогательных веществ в соответствии с необходимыми медико-биологическими требованиями к лечению того или иного заболевания [2, 7]. Поэтому большое значение имеет накопление теоретических знаний о влиянии вспомогательных

веществ и влиянии технологии изготовления на свойства концентрированных эмульсионных систем или кремовых основ.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование зависимости свойств эмульсионных систем от состава эмульгирующей смеси и технологии их приготовления с целью создания мягкого лекарственного средства.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследований стали изготовленные на основе эмульсии 1-го рода модельные образцы кремовых основ, отличающихся между собой содержанием эмульгатора 1-го рода. В качестве дисперсной (масляной) фазы использовали комбинацию 3 масел минерального происхождения (вазелиновое масло, октилдодеканол, изопропилмиристал) с разным значением числа растекания, что обеспечивает «каскад» пространственной системы. В качестве дисперсионной среды использовали воду очищенную. Для стабилизации эмульсионной системы использовали неионные эмульгаторы 1-го и 2-го рода. В качестве эмульгатора 2-го рода использовали цетостеариловый спирт (ГЛБ 0,5), в качестве эмульгатора 1-го рода были использованы следующие вещества: olivem 1000 (CetearylOlivate, ГЛБ 12), emulpharma 165 (PEG-100 Stearate, ГЛБ 11), emulpharma V (Triceteareth-4 phosphate), mulsifan B20 (Ceteareth 20 ГЛБ 20), ercawax BM1 (CetearylAlcohol), сухой ланолин Экралан (PEG 75 LanolinFlake). Было изготовлен ряд 20%-х эмульсий, которые отличались содержанием эмульгатора 1-го рода. Содержание цетостеарилового спирта составило 7%, содержание эмульгатора 1-го рода – 3%, компоненты масляной фазы были взяты в одинаковом соотношении. Образцы эмульсий готовили 2 методами: классическим и инверсией фаз. Классический метод приготовления эмульсий заключается в отдельном нагревании масляной (вместе с эмульгаторами) и водной фаз до температуры 65–70 °С и последующем смешивании полученных фаз на гомогенизаторе Polytron3100 D фирмы Kinematica AG (Швейцария) при скорости 10 000 об/мин в течение 15 мин. Метод инверсии фаз отличается тем, что к масляной фазе добавляется часть водной фазы из расчета получения эмульсии 2-го рода, гомогенизируется в течение 1–2 мин, затем добавляется оставшаяся часть воды и гомогенизируется в течение 15 мин. Гомогенизация эмульсий проводилась при поддержке температуры 65–70 °С. Изготовленные образцы подвергали реологическим исследованиям на ротационном вискозиметре «Реотест-2» (Германия) с коаксиальными цилиндрами Н. Исследование проводили при температуре 25±0,1 °С, что соответствует максимальной температуре хранения мягких лекарственных средств согласно ГФУ. По результатам измерения строили реограммы зависимости напряжения сдвига ( $\tau$ ) от градиента скорости сдвига ( $D\dot{\gamma}$ ) и зависимости структурной вязкости ( $\eta$ ) от градиента скорости сдвига ( $D\dot{\gamma}$ ), по которым определяли предел текучести, тип течения и наличие тиксотропных свойств. Дисперсионный (микроскопический) анализ образцов эмульсионных систем (кремовых основ) проводили на люминесцентном микроскопе «Люмам Р1» [1, 7].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основой фармацевтической разработки всех мягких лекарственных форм является исследование их реологических свойств, которые позволяют оценить консистентные характеристики, стандартизировать качество и технологию изготовления. Результаты реологических исследований образцов, изготовленных по классической технологии, приведены на рис. 1, 2.

Как видно из представленных данных (рис. 1), на которых отражены зависимость свойств эмульсий от использованного эмульгатора 1-го рода, все образцы имеют неньютоновской тип течения: при увеличении скорости сдвига кривые напряжения сдвига плавно растут. Построенные кривые течения исследуемых образцов свидетельствуют также о том, что их течение начинается не сразу, а лишь после некоторого приложенного напряжения, необходимого для разрыва элементов структуры. В пределах ниспадающего напряжения вязкость образцов постепенно восстанавливается, при этом характерно, что в период уменьшения напряжения сдвига восстановление структуры запаздывает. На реограммах нисходящие и восходящие кривые образуют петли гистерезиса, что подтверждает тиксотропность исследуемых систем. Анализируя петли гистерезиса, можно сделать вывод, что исследуемые образцы имеют достаточную тиксотропность, о чем свидетельствует значительная их площадь, наиболее выраженная в образце с содержанием olivem 1000. Наличие тиксотропных свойств образцов свидетельствует о хороших намазываемых свойствах [8, 9]. Для интерпретации данных были построены графики зависимости структурной вязкости от градиента скорости сдвига, что отображено на рис. 2.

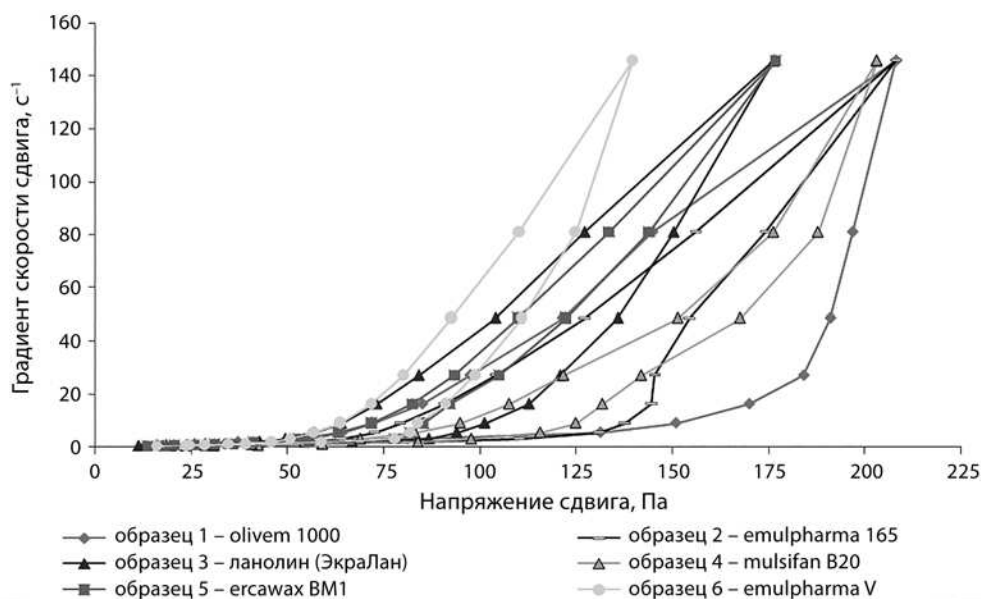
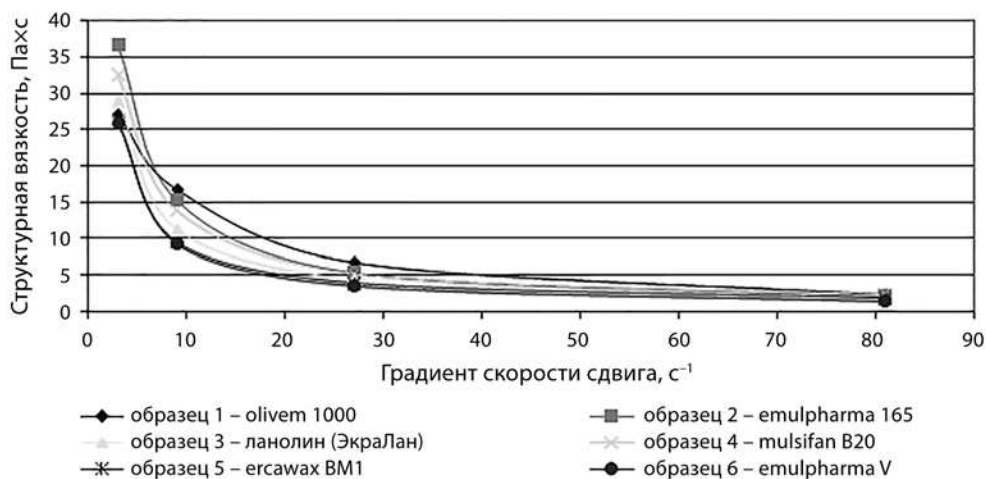


Рис. 1. Реограммы течения образцов кремовых основ, изготовленных по классической технологии



**Рис. 2. Зависимость структурной вязкости кремовых основ, изготовленных по классической технологии, от скорости сдвига**

Как видно, использование различных эмульгаторов первого рода образует дисперсные системы с вязкостью 25–40 Па·с при скорости сдвига 3 с<sup>-1</sup>. При дальнейшем увеличении скорости сдвига структурная вязкость уменьшается до 2–3 Па·с, что характерно для неньютоновских систем.

Одним из методов исследований эмульсионных систем является дисперсионный анализ, который позволяет определять размеры частиц эмульсий. Степень дисперсности эмульсионных кремов является важным показателем, который определяет их стабильность и консистенцию. Оптимальная дисперсность частиц эмульсионных кремов, по данным различных литературных источников, колеблется в пределах 0,1–10 мкм. Как видно из фотографий, приведенных в табл. 1, полученные нами эмульсионные системы имеют размеры частиц эмульсий от 1 до 12 мкм [3, 7]. Образец с использованием olivem1000 образует жидкокристаллические мицеллярные структуры, которые требуют дальнейших исследований на предмет создания лекарственных средств пролонгированного высвобождения действующих веществ. Образец с содержанием mulsifan B1 имеет мелкодисперсные эмульсии размером до 5 мкм с высокой их однородностью и уплотненностью. В общем итоге каждая из эмульсий может быть использована для разработки мягкого лекарственного средства.

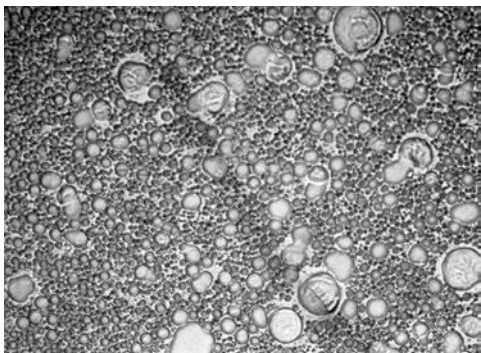
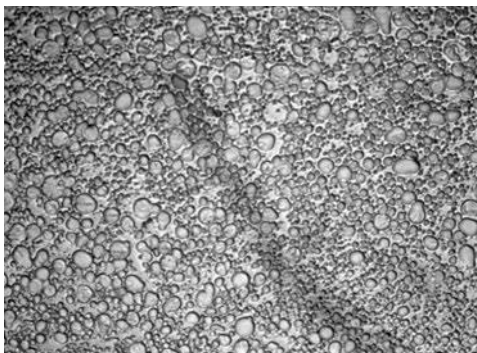
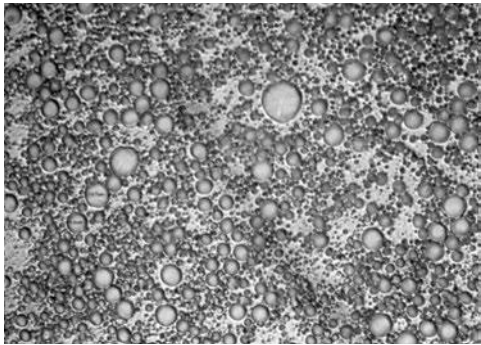
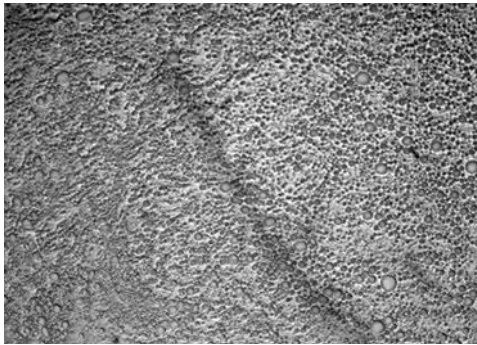
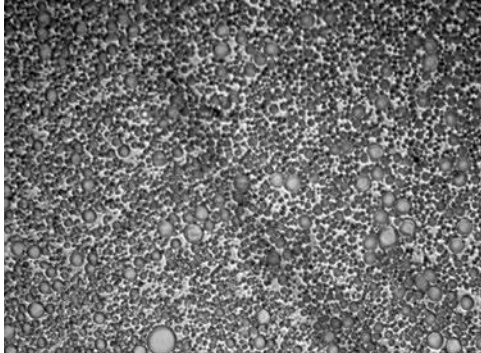
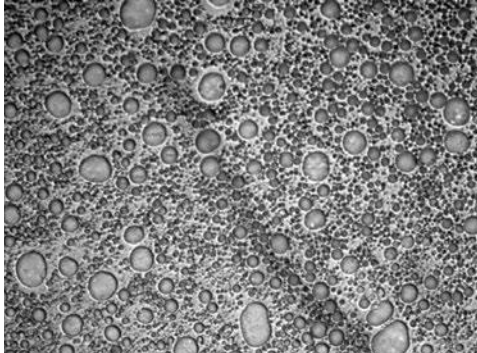
На рис. 3, 4, приведены результаты реологических исследований эмульсионных систем, изготовленных по технологии инверсии фаз. Как видно из рисунков, свойства эмульсий резко отличаются от предыдущих: структурная вязкость колеблется в пределах 5–60 Па·с при скорости сдвига 3 с<sup>-1</sup>, т.е. изменение технологии ведет к изменению структурной вязкости, при этом использованные эмульгаторы дали неожиданные результаты.

Так, образец 1 с использованием эмульгатора olivem 1000 в первом случае имеет систему, которая наиболее устойчива к прило-



**Таблица 1**

**Микрофотографии образцов кремовых основ, изготовленных по классической технологии**

	
Образец 1. Olivem 1000 min – 1.0; max – 6.6	Образец 2. Emulpharma 165: min – 2.1; max – 10.5
	
Образец 3. Ланолин (ЕкраЛан): min – 3.0; max – 10.7	Образец 4. Mulsifan B20: min – 1.9; max – 4.8
	
Образец 5 – Ergawax BM1: min – 2.3; max – 8.5	Образец 6 – Emulpharma V: min – 2.3; max – 11.4

женному напряжению сдвига, а во втором случае она в большей степени подвергается разрушению. Образец 6 с использованием emulpharma V, приготовленный по классической технологии, – наименьшие в ряду значения структурной вязкости на всем диапазоне скоростей сдвига, а за инверсии фаз вязкость увеличивается с 25 до 60 Па·с при  $Dt\ 3\ c^{-1}$ .



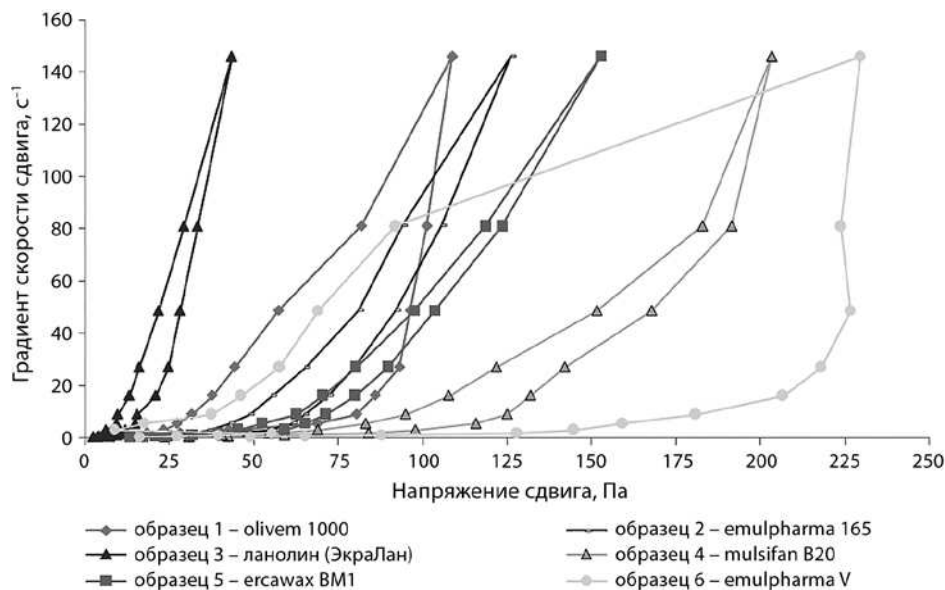


Рис. 3. Реограммы течения образцов кремовых основ, изготовленных по технологии инверсии фаз

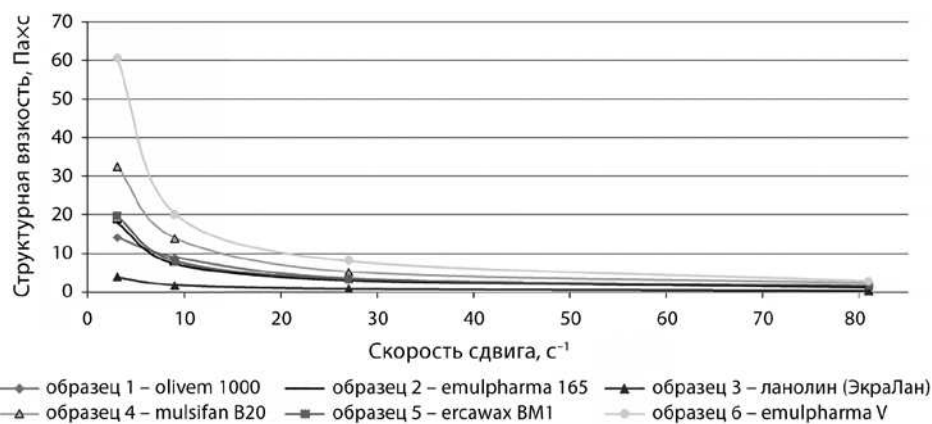
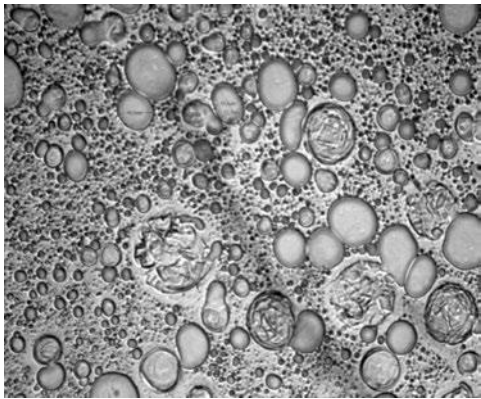
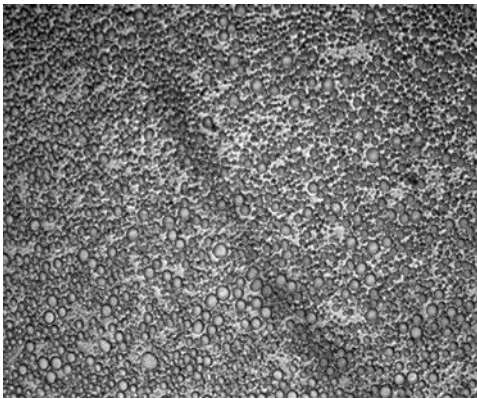

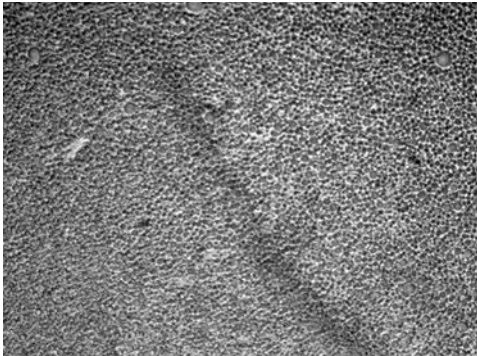

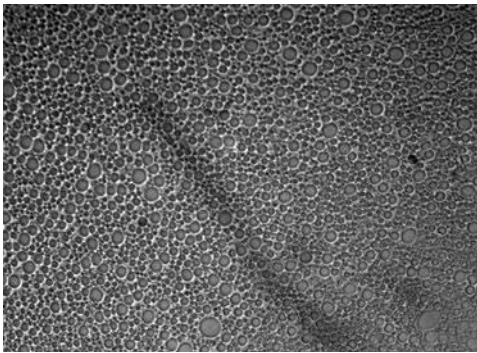


Рис. 4. Зависимость структурной вязкости кремовых основ, изготовленных по технологии инверсии фаз, от скорости сдвига

Если анализировать микрофотографии эмульсий, изготовленных разными методами (табл. 2), то видно, что наблюдается четкая тенденция образования мелкодисперсной эмульсионной системы по технологии «инверсии фаз» для всех образцов, кроме образца 1. В обоих случаях эмульгатор olivem 1000 образует мицеллярные структуры. Следует отметить, что уменьшение дисперсности частиц эмульсий и их уплотненности не приводит к увеличению структурной вязкости. Поэтому перспективным направлением дальнейшей работы является исследование влияния технологии изготовления на кинетику высвобождения действующих веществ.

**Таблица 2**

**Микрофотографии образцов кремовых основ, изготовленных по технологии инверсии фаз**

	
Образец 1. Olivem 1000: min – 3.0; max – 19	Образец 2. Emulpharma 165: min – 1.1; max – 5.8
	
Образец 3. Ланолин (ЕкраЛан): min – 2.4; max – 6.1	Образец 4. Mulsifan B20: min – 1.4; max – 4.9
	
Образец 5. Ercawax BM1: min – 2.2; max – 6.0	Образец 6. Emulpharma V: min – 1.9; max – 6.5

### ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вязко-пластичные свойства эмульсионных систем зависят от многофакторного воздействия, которым можно управлять на стадии разработки мягкого лекарственного средства.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Derzh. p-vo Naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr Derzhavna (2001) Farmakopeya Ukraïni 1-e vid., H.: RIREG.
2. Kuhtenko G., Lyapunova O., Lisokobilka O. (2012) Rozrobka tehnologii virobniictva kremu «Sterokort» [Development of technology for production of cream "Sterokort"]. *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii*, vol. 112, no 4, pp. 302–307.
3. Kuhtenko G., Lyapunova O., Lisokobilka O. (2012) Vivchennya strukturno-mehanichnih vlastivostej kremu na osnovi emul'sii 1 rodu [The study of structural and mechanical properties of the cream emulsion based on one kind]. *Aktual'ni pitannya farmaceutichnoi i medichnoi nauki ta praktiki*, vol. 10, no 3, pp. 83–87.
4. Nastanova Likars'ki zasobi. Farmaceutichna rozrobka (ICH Q8) CT-H MOZY 42-3.0 []. K.: MOZ Ukraïni. (in Ukrainian).
5. Kuhtenko G., Kuhtenko A., Kapsalyamova E. (2014) Reologicheskie issledovaniya myagkih lekarstvennyh sredstv [Studies rheological soft lekarstvennyh funds]. *Medicina*, vol. 139, no 1, pp. 6–9.
6. Gladukh Ie., Grubnik I., Kukhtenko G., Stepanenko S. (2015) Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 7, no 4, pp. 729–734.
7. Chueshov E., Gladuh I., Sajko V. (2014) Tehnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva: uchebnik dlya studentov [Industrial production technology of medicines: a tutorial for students]. Vinnica: Nova Kniga, 664 p. (in Ukrainian).
8. Goodwin J., Hughes R. (2000) *Rheology for Chemists: An Introduction*, Cambridge: Royal Society for Chemistry.
9. Mezger T. (2012) *Rheology Handbook*, Hannover: William Andrew. AppliedSci. Publishers.

Поступила в редакцию 19.10.2015  
 Контакты: galina\_kukh@rambler.ru

Received 19.10.2015  
 Contacts: galina\_kukh@rambler.ru