

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В УПРУГО-ВЯЗКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Пантюхин А. В.<sup>1</sup>, Краснюк И. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия (410012, Саратов, Б. Казачья, 112), e-mail: pav74@yandex.ru

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия (121019, Москва, Никитский б-р, д. 13)

От реологических параметров лекарственных форм зависят потребительские свойства: удобство применения и дозирования, в гетерогенных лекарственных формах стойкость к расслоению. В работе рассмотрены, какие из вспомогательных веществ придают лекарственным формам тот или иной тип структурно-механических свойств. Определять тип структурно-механических свойств предлагается по показателям: механическая стабильность и коэффициент динамического разрушения. Значение коэффициента динамического разрушения от 5 до 20 указывает на наличие кристаллизационных связей, от 1 до 3 конденсационных. Использование в составе лекарственных форм вспомогательных веществ с известными реологическими свойствами позволит создавать лекарственные формы с прогнозируемыми структурно-механическими свойствами. Предварительное прогнозирование структурно-механических свойств лекарственных уменьшит количество экспериментов при разработке состава и технологии лекарственных форм с нужными реологическими свойствами.

Ключевые слова: реология, реологические модели, вспомогательные вещества, гетерогенные системы.

## RHEOLOGICAL MODELS IN ELASTIC AND VISCOUS MEDICINAL FORMS

Pantjuhin A. V.<sup>1</sup>, Krasnyuk I. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Russia, Saratov, Russia (Russia, Saratov, B. Kazachja 112) pav74@yandex.ru*

<sup>2</sup> *The first Moscow state medical university of I.M. Setchenov, Moscow, Russia (121019, Moscow, Nikitsky Blvd., 13)*

Consumer properties depend on rheological parameters of medicinal forms: convenience of application and dispensing, in heterogeneous medicinal forms resistance to stratification. In work are considered what of excipients give to medicinal forms this or that type of structural and mechanical properties. It is offered to determine type of structural and mechanical properties by indicators: mechanical stability and coefficient of dynamic destruction. Value of coefficient of dynamic destruction from 5 to 20 indicates existence of crystallizational communications, from 1 to 3 condensation. Use as a part of medicinal forms of excipients with known rheological properties will allow to create medicinal forms with predicted structural and mechanical properties. Preliminary forecasting of structural and mechanical properties medicinal will reduce number of experiments when developing structure and technology of medicinal forms with the necessary rheological properties.

Keywords: rheology, rheological models, excipients, heterogeneous systems.

**Введение.** В лекарственных формах (ЛФ) в качестве вспомогательных веществ (ВВ) используются различные высокомолекулярные соединения и поверхностно активные вещества (ПАВ), придающие лекарственным формам вязкие и упруго-вязкие свойства. С точки зрения дизайна ЛФ необходим тщательный подбор ВВ. В дизайне ЛФ можно выделить несколько составляющих: вид лекарственной формы, биологическая доступность, удобство применения и дозирования, органолептические свойства. На такие показатели, как удобство применения и дозирования, оказывают реологические параметры. Жидкие и некоторые мягкие, гетерогенные ЛФ должны обладать в течение длительного времени стойкостью к расслоению и агрегации частиц. Повысить стабильность можно, увеличив вязкость, но увеличение вязкости приводит к ухудшению потребительских свойств: затрудняется

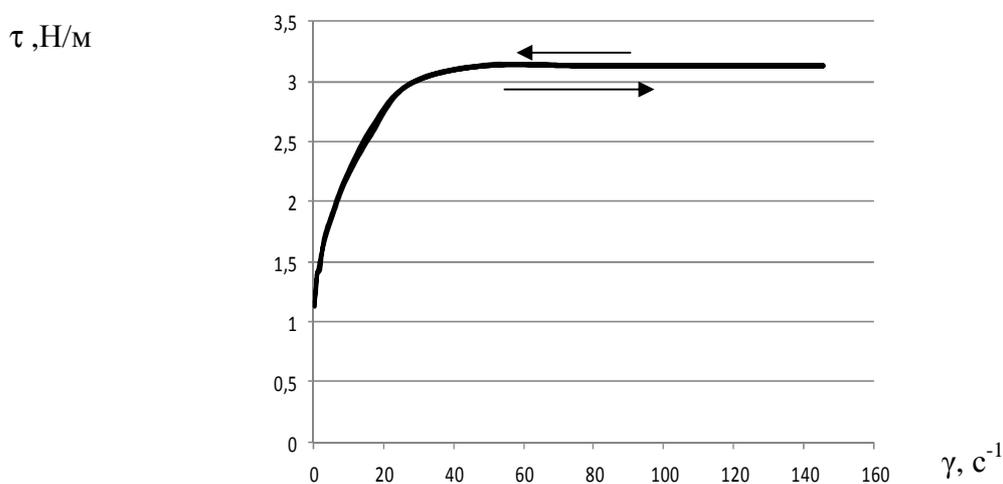
дозирование, реэмульгирование или ресуспендирование. Так, например суспензии и эмульсии трудно взбалтывать, мази выдавить из туб, наносить и равномерно распределять на поверхности кожи и слизистых оболочек. Суппозитории и карандаши должны обладать упругостью. Для того чтобы получить лекарственную форму с заданными реологическими параметрами, приходится обрабатывать большое количество экспериментальных моделей. Затем из этих моделей проводить отбор наиболее полно удовлетворяющих по своим свойства предполагаемому дизайну. В процессе такого отбора исследователю приходится проводить большое количество экспериментов. В гетерогенных ЛФ желательно использовать ВВ, придающие им свойства псевдопластичной жидкости (упругого тела Бингама), а в гомогенных ЛФ не обязательно. В водных растворах многие поверхностно-активные вещества при определенных условиях и концентрациях так же, как и высокомолекулярные соединения, способны образовывать пространственные, структурированные системы, изменяющие характер течения раствора. В высокомолекулярных соединениях определенная длина химических связей и углы между ними придают такой цепной молекуле хаотическую или зигзагообразную форму. При деформировании молекулы или, по крайней мере, их сегменты растягиваются в направлении приложенной силы. При снятии деформирующей силы молекулы релаксируют, возвращаются к той первоначальной форме, которая была у них до растяжения, т. е. к состоянию энергетического минимума. В состоянии растяжения спирали могут временно поглощать и запасать часть энергии деформации. При резком приложении значительных сдвиговых сил жидкость вначале будет проявлять твердообразное сопротивление, деформируясь в пределах сетчатой структуры [1, 2, 5].

**Цель исследований.** Установить, каким образом вспомогательные вещества влияют на тип течения лекарственных форм. Провести анализ влияния типа течения на потребительские свойства ЛФ и их стабильность с точки зрения гетерогенных систем.

**Результаты исследования и их обсуждение.** С целью выяснения, какие из ВВ способствуют тому или иному типу течения, были исследованы реограммы течения основ и ЛФ с наиболее часто используемыми в фармацевтической технологии ВВ. Рассматривались ЛФ, обладающие вязкими и упруго-вязкими свойствами: жидкие ЛФ, мазевые основы и мази, суппозитории, карандаши. [3, 6]. В исследовании использовались данные, полученные на реовискозиметрах: РВ-8 и Reotest II. В результате установлено, что основная масса ВВ, используемых в изготовлении ЛФ обладают способностью изменять характер течения. Тип образующихся связей можно узнать по степени разрушения структуры системы в процессе необратимых деформаций по величине механической стабильности (МС). По методике Г. В. Михайловой, МС рассчитывается как отношение предела прочности структуры

неразрушенной системы к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению. Вторым показателем служил коэффициент динамического разрушения (Кд), который рассчитывался как отношение вязкости условно мгновенной деформации к вязкости, соответствующей установившемуся течению [4, 7].

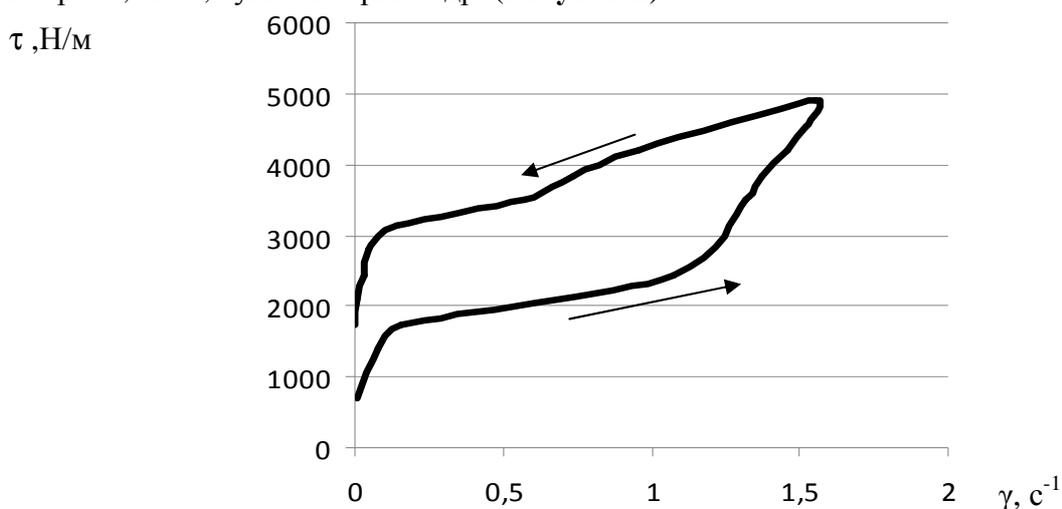
В результате исследования установлено, что ВВ, используемые в изготовлении ЛФ, обладающих упруго-вязкими свойствами, можно условно разделить на три группы. Наиболее предпочтительное использование в гетерогенных ЛФ использование вспомогательных веществ, образующих в растворах и сплавах вязкоупругие системы с преобладанием конденсационно-кристаллизационных связей. К таким веществам относятся: сплавы полиэтиленгликолей (ПЭГ) 1500, 4000, 6000 с водой, редкосшитые полимеры метакриловой кислоты (Карбополы, Салкаре, Сакап, Марс и ПЭГ, хитозан, желатин, глицирам, агар, пектины, лецитин более 8 %, и др. Таким упруго-вязким системам характерно сохранение формы, высокая седиментационная стабильность, Кд от 5 до 20 и выше, значение МС от 1 до 1,5. Характерно быстрое разрушение и в то же время быстрое восстановление. Среди лекарственных форм это гели гомогенные и гетерогенные, в некоторых случаях жидкие ЛФ. С точки зрения дизайна лекарственной формы и потребительских свойств, здесь следует отметить способность сохранять длительное время первоначальную форму, легко перемешиваться и извлекаться из тары, легко распределяться на поверхности (**Рисунок 1**).



**Рисунок 1. Пример реограммы течения геля полиметакриловой кислоты**

Различные типы течения упруго-вязких систем можно сравнить с механическими аналоговыми моделями, с помощью которых можно представить простой способ проиллюстрировать поведение вязкоупругого материала в различных режимах деформирования. Течение систем образованных конденсационно-кристаллизационными связями можно сравнить моделью вязкоупругого тела Кельвина – Фойхта (Бингама). Т.е. система ведет себя первоначально как упругое тело Гука, а затем происходит деформация с небольшим запаздыванием.

Упруго-вязкие ЛФ с преобладанием коагуляционных связей: сплавы ПЭГ 400 с ПЭГ 1500 безводные, эмульсионная основа по Кутумовой, вязкие системы с загустителями – аэросил, сплавы липофильных веществ и их сплавы с добавлением ПАВ и воды, воски, парафин, и др. Характерно для таких упруго-вязких систем изменение формы, т.е. преобладание текучести над упруго-вязкими свойствами. Гетерогенные ЛФ обладают низкой седиментационной стабильностью с Кд от 1 до 3, значение Mc от 6,0 до 12,0 и выше. Структура быстро разрушается, полное восстановление происходит через продолжительное время или не восстанавливается до первоначального состояния. Среди лекарственных форм это крема, мази, суппозитории и др. (Рисунок 2).



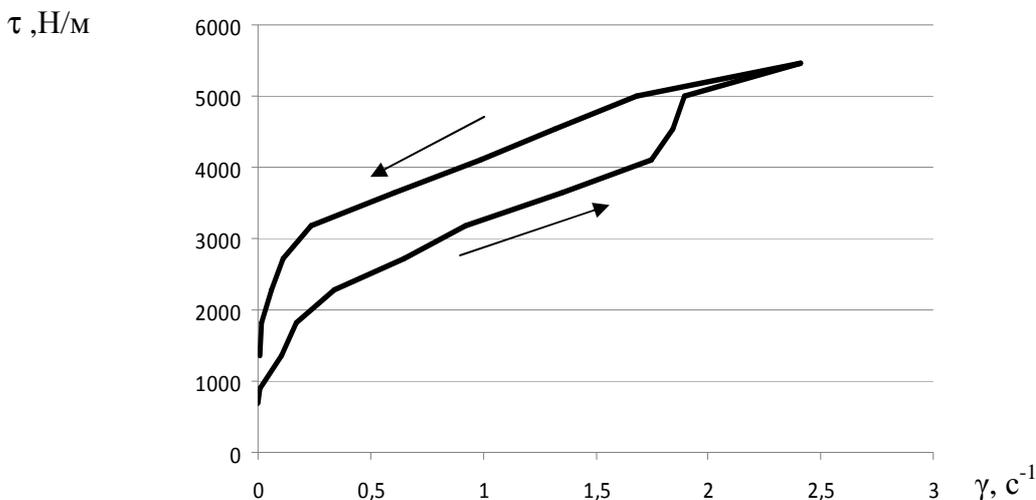
**Рисунок 2. Пример реограммы течения сплава ПЭГ**

Сравнить можно с механической моделью тип течения систем, образованных коагуляционными связями, можно моделью вязкоупругой жидкости Максвелла. В данном случае представленный тип течения вязкоупругой системы можно рассматривать одновременно как ньютоновскую жидкость и упругое тело Гука.

С точки зрения дизайна лекарственной формы и потребительских свойств эмульсии, суспензии, мягкие лекарственные формы обладают высокой стабильностью при длительном хранении, мази хорошей намазываемостью.

Упруго-вязкие ЛФ со связями смешанного типа с конденсационно-кристаллизационными и коагуляционными характерны для сплавов ПЭГ 1500, 4000, 6000 с водой, редкосшитые полимеры метакриловой кислоты (Карбополы, Салкаре, Сакап, Марс). ПЭГ, хитозан, желатин, глицирам, агар, пектины, лецитин более 8 % и др. с добавлением поверхностно-активных веществ, других вспомогательных и лекарственных веществ. Также растворы различных производных метилцеллюлозы, крема на основе воды и моноглицеридов, спиртов кашелотового жира и их производных, фосфолипидов, сплавов ПЭГ с добавлением воды. В данном случае конденсационно-кристаллизационные связи разбавляются компонентами гетерогенной системы коагуляционными. Характерно

вязкоупругим системам сохранение формы, обладают высокой седиментационной стабильностью с Кд 3-5, значение МС от 1,5 до 3,0, структура быстро разрушается, но для полного восстановления необходимо время (**Рисунок 3**).



**Рисунок 3. Пример реограммы течения раствора МЦ**

Смешанный тип связей характерен для кремов, вязких ЛФ. Потребительские свойства наиболее оптимальные: сочетая в себе положительные качества предыдущих типов систем, можно отметить высокую седиментационную стабильность, сохранение структуры формы лекарственной формы, замедленное восстановление структуры. Жидкие ЛФ – легко забалтываются, мягкие легко намазываются и втираются. Механическая модель наиболее сложная, сочетающая в себе две предыдущие. Модель Бургера состоит в том, что в ней учитывается существование как времени релаксации, так и времени запаздывания. Благодаря наличию пружины, обсуждаемая модель описывает поведение твердого материала. При этом наблюдается комплекс явлений запаздывание-релаксация, типичный для вязкоупругих материалов.

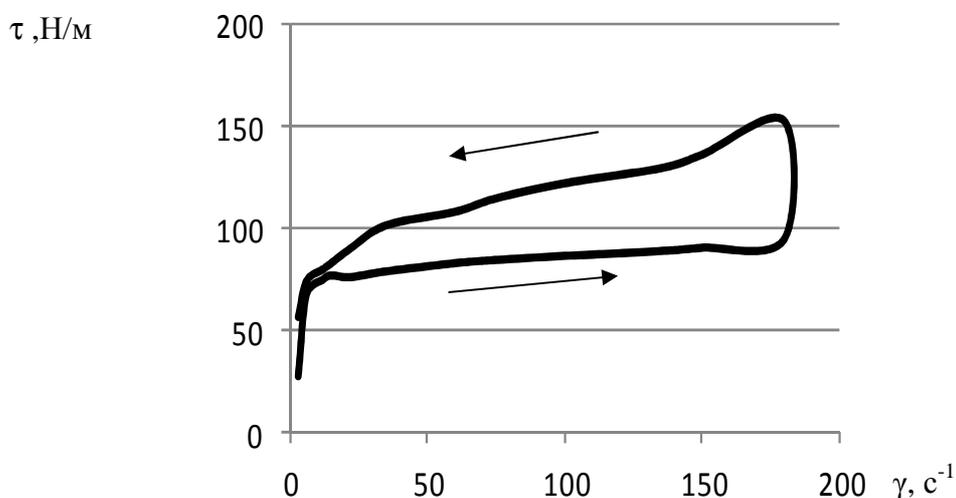
В некоторых случаях изменение характера течения в сложных, комбинированных системах вспомогательных и лекарственных веществ может меняться под влиянием друг друга. Например, добавление воды к сплаву ПЭГ 1500 с ПЭГ 4000 и ПЭГ 6000 изменяет характер течения сплава и его реологические характеристики.

Сплав без ПЭГ воды в мазях, суппозиториях и карандашах представляет собой высоковязкую массу, необратимо деформирующуюся при механическом воздействии массы с МС более 6. Добавление 20 % воды изменяет структурно механические свойства, коэффициент МС становится меньше, Кд выше. Сплав приобретает свойства упругости и сохранения формы. Процесс можно объяснить гидрофилизацией молекул ПЭГ, в результате чего они приобретают определенную форму и группируются в пятиугольные кристаллы наподобие зерен граната.

Для некоторых вспомогательных веществ, например, растворы ПВП, ПВС, характерен ньютоновский тип течения Кд и МС близкие к 1. Потребительские свойства в таких лекарственных формах неудовлетворительные: низкая седиментационная стабильность гетерогенных ЛФ и способность к взбалтыванию. По консистенции вязкие, тянущиеся жидкости или массы, трудно извлекаемые из потребительской тары.

Отсутствие структуры в ГЛФ возможно при неправильном подборе вспомогательных веществ Кд и МС 12-20 и выше. В мягких ЛФ это выражается наличием включений и неоднородности, суппозитории и карандаши хрупки и неоднородные на срезе, вязкие гетерогенные ЛФ могут расслаиваться и не восстанавливаться. В редких случаях встречается дилатантный тип жидкостей, у которых возможен реопексный характер течения. Как правило, это гетерогенные системы в виде концентрированных суспензий, например, суспензия гидроксидов магния и алюминия, стабилизированная хитозаном. В суспензии катионы металлов взаимодействуют с хитозаном, причем взаимодействие усиливается при механическом воздействии. Реопексный характер течения придает гетерогенным ЛФ дополнительную стабильность: до взбалтывания и во время суспензия менее вязкая, что облегчает ресуспендирование суспензии, затем увеличившаяся вязкость снижает скорость оседания частиц, что способствует более точному дозированию гетерогенных ЛФ (Рисунок

4).



**Рисунок 4. Реограмма течения суспензии гидроксидов алюминия и магния**

**Выводы.** Таким образом, детальное изучение влияния вспомогательных веществ на структурно-механические свойства лекарственных форм позволяет прогнозировать их стабильность седиментационную в течение длительного хранения. Полученные данные позволят сократить количество экспериментальных моделей при разработке и совершенствовании технологических процессов их производства, определении оптимальных упаковочных средств и условий хранения. Реологические свойства влияют на такие технологические и потребительские показатели, как фасуемость и экструзия из туб, удобство

и легкость нанесения на кожу. В суппозиториях и карандашах можно прогнозировать способность к сохранению формы при применении.

### Список литературы

1. Косой В. Д. Инженерная реология: Учебное пособие. – М.: ГИОРД, 2007. – 664 с.
2. Косой В. Д., Виноградов Я. И., Мальшев А. Д. Инженерная реология биотехнологических сред: учебник. – СПб.: ГИОРД, 2005. – 648 с.
3. Насыбулина Н. М., Мустафин Р. А., Эль Али Ф. А. Изучение растворимости производных бензотиазина и процесса набухания гелеобразователя // Фармация. – М., 2010. – № 5. – С.29-31.
4. Пантюхин А. В. Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология Фармация. – 2010. – № 1. – С. 161 – 166.
5. Пирогов А. Н., Доня Д. В. Инженерная реология: Учебное пособие. – Кемерово: КТИПП, 2004. – 110 с.
6. Семкина О. А., Суслина С. Н., Краснюк И. И. Обоснование состава геля эвкалимина на основе сравнительного изучения реологических параметров редкосшитых акриловых полимеров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. № 4. – С. 216-222.
7. Куряшов Д. А., Башкирцева Н. Ю., Дияров И. Н. Структурные и вязкоупругие свойства смешанных мицеллярных растворов олеиламидопропилбетаина и анионного ПАВ / Вестник казанского технологического университета. – 2009. – № 6. – С. 385-390.

### Рецензенты:

Шевченко А. М., д. фарм. н., профессор, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского филиала ГБОУ ВПО Волгоградского ГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.

Сливкин А. И., доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, г. Воронеж.