

А. В. ЛУЦЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

А. О. ДРОЗДОВА (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>), д-р фарм. наук, проф.
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

**ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЛЯ
ВИБОРУ ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ МАЗІ**

Ключові слова: мазева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості

A. V. LUTSKA (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

A. O. DROZDOVA (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES FOR CHOOSING THE BASIS
OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN OINTMENT FORM**

Key words: cream base, the emulsion, the oil phase, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

Рациональне лікування ран – одна з найгостріших і найскладніших проблем сучасної медичної практики. На сьогодні жоден із методів лікування ран із використанням лікарських засобів не є універсальним, надійним, що повністю задовольняє клініцистів [1]. Етіологія та патогенез ранового процесу роблять необхідним диференціювати підхід до створення лікарських форм для місцевого лікування ранового процесу [2, 3].

Принцип підбору лікарських засобів, ефективних у тій чи іншій фазі ранового процесу, практично відпрацьований і не переглядався протягом тривалого часу [4, 5]. Лікарські засоби, що застосовують у фазі запалення, мають виявляти антимікробний, знеболювальний, дегідратуючий і некролітичний ефект. У препаратів, що використовують у фазах регенерації та реорганізації рубця з епітелізацією, мають бути інші властивості: стимулювати регенеративні процеси, сприяючи зростанню грануляцій та прискоренню епітелізації, захищати грануляційну тканину від вторинної інфекції та пригнічувати вегетативну мікрофлору [6].

Як свідчить практика, створення лікарських форм, що мають подібні властивості, є актуальною проблемою сучасності. У комплексному підході до вирішення цієї проблеми одне з головних місць займає місцеве лікування з використанням м'яких лікарських засобів (МЛЗ) [7]. Зокрема це мазі, креми, пасти, емульсії, гелі тощо. Останні є зручною лікарською формою для місцевого застосування. Завдяки допоміжним речовинам, що входять до складу МЛЗ можна врегулювати вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що, в свою чергу, забезпечує терапевтичну ефективність лікарського засобу [8]. Необхідно зазначити, що терапевтична дія МЛЗ залежить від фармацевтичних факторів: фізичних властивостей АФІ та допоміжних речовин, природи основи, виду лікарської форми та технології виготовлення препарату (обґрунтування оптимального температурного режиму виготовлення МЛЗ, дослідження їхніх фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей із встановленням їх відповідності до вимог ДФУ).

Дослідження структурно-механічних властивостей МЛЗ (зокрема і основи) є гарантією споживчих властивостей готового лікарського засобу.

Метою роботи стало дослідження структурно-механічних властивостей модельних зразків для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали модельні зразки основ, виготовлені на основі емульсії олія/вода (о/в) та вода/олія (в/о). Емульсії склалися з олії (мінеральна олія, олівова олія) у концентрації 20% та поверхнево активних речовин (ПАР) у кількості 8%. Нами використано ПАР як I, так і II роду. Давтян Л. Л. [7] доведено, що стабільна емульсія утворюється у разі комбінування ПАР I і II роду. За використання ПАР I і II роду нами обрано співвідношення 7 до 3 відповідно. Таке співвідношення зумовлено наявністю на фармацевтичному ринку комбінованого емульгатора – емульгатор № 1, що складається з гідрофільної (7 ч) та гідрофобної (3 ч) ПАР. Як дисперсійне середовище використовували воду очищену.

Вимірювання реологічних параметрів мазевих основ здійснювали на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Дослідження виконували за температури $25 \pm 0,1$ °C (максимальна температура зберігання лікарського засобу). Дослідження робили на кафедрі технології ліків ЗДМУ під керівництвом проф. В. В. Гладишева.

Склад модельних основ наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Склад модельних мазевих основ

№ з/п	Найменування інгредієнтів	Модельні основи							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		Вміст інгредієнтів, %							
1	Цитостеариловий спирт	1		12			1		
2	Цетиловий спирт								2
3	Сорбитат оліват	1							
4	Емульгатор № 1	2				8	4		
5	Гліцерина моностеарат (МСГ)		5				1,5		
6	Моногліцерид дистильований (МГД)							4,5	
7	Олія вазелинова	10	11	30	72,8	29	17	39	10
8	Олія какао				4,6				
9	Спермацет				9				
10	Віск бджелиний				4,6	3			2
11	Віск емульсійний							10	
12	Ланолин				9		1		
13	Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) 1,5 %	36							
14	Триетаноламин		0,35	3				1	
15	Пропиленгліколь (ПГ)	5		4			7		
16	Поліетиленгліколь (ПЕГ 400)	3				4			
17	Гліцерин			4		4			4
18	Карбопол 980 NF		0,3	3					
19	Спирт етиловий			10				0,6	
20	Вода очищена до	100	100	100	–	100	100	100	100

Реологічні дослідження виконували безпосередньо після виготовлення модельних зразків основ.

Визначення однорідності основ. Однорідність визначали за зовнішнім виглядом і за методикою, наведеною в ДФУ 1 у Додатку I (с. 511).

Визначення термостабільності здійснювали згідно з ДСТУ 4765:2007 [9]. Стабільність визначали візуально – якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення колоїдної стабільності виконували згідно з ДСТУ 4765:2007 [9]. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз робили повторно з новими порціями. Якщо у разі повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Результати дослідження та обговорення

На рисунку наведено реограми модельних зразків 1–8.

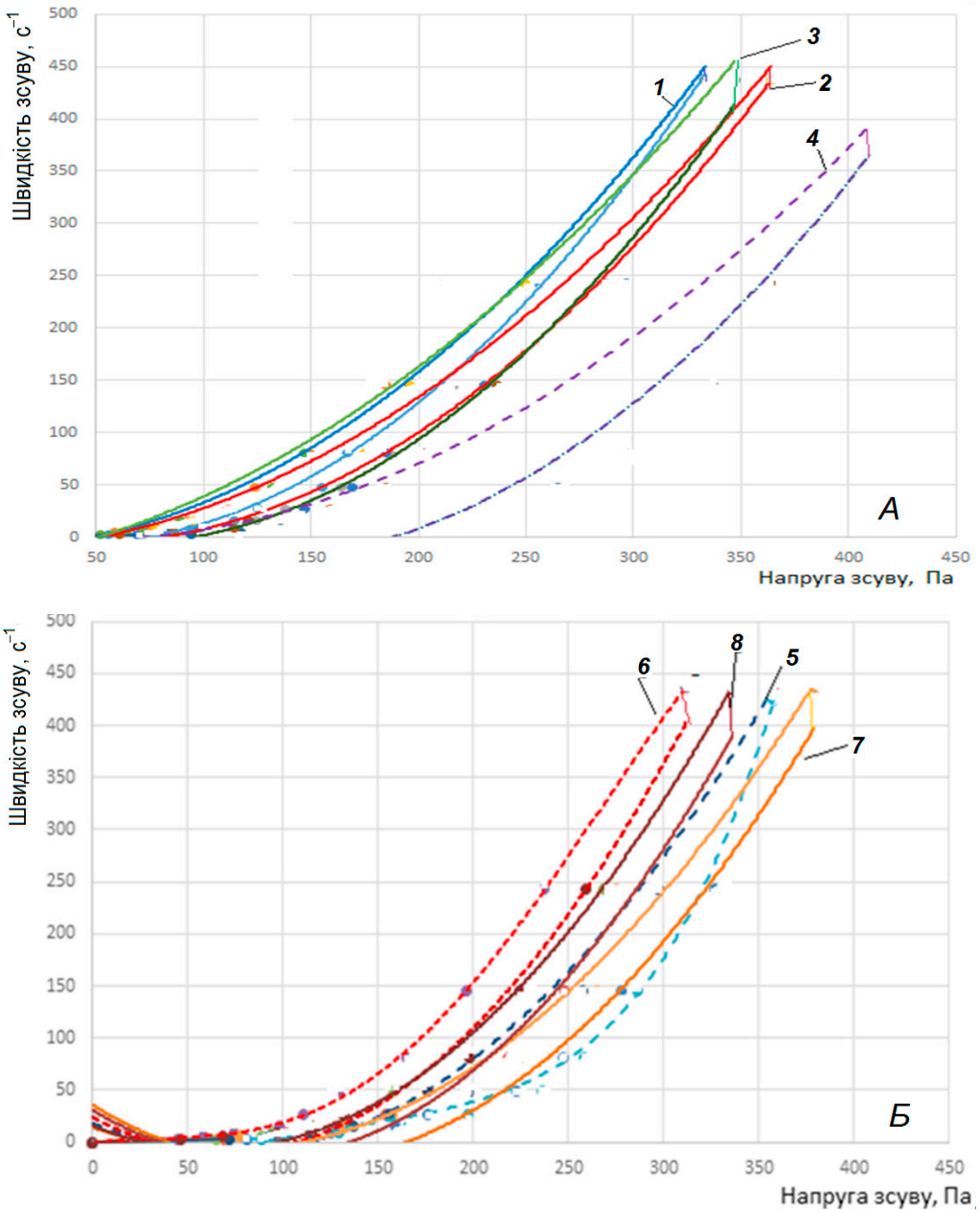


Рис. Реограми модельних зразків 1–8 (номери відповідають номерам в таблиці):
А – основи 1–4; Б – основи 5–8

На рисунку показано, що всі зразки мають неньютонівський тип течії: при збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають. Побудовані криві плинущу досліджуваних зразків свідчать, що їх плин починається після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури.

Висхідні та низхідні лінії створюють петлю гистерезису. Показано, що модельні зразки мають тиксотропність, про що свідчить значна площа поверхні. Необхідно зазначити, що тиксотропність модельних зразків 4–8 вища, ніж зразків 1–3. Це пояснюється тим, що модельні зразки 4–8 характеризуються як мази, а 1–3 – креми. Порівняльна оцінка реограм модельних зразків 4–8 встановила, що петля гистерезису найбільш виражена у модельного зразка 4, що є гідрофобним.

Визначення однорідності основ здійснювали як безпосередньо після виготовлення, так і протягом 6 міс зберігання за кімнатної температури. Дослідження свідчать, що всі модельні зразки мазевих основ протягом терміну зберігання були однорідними, не виявлено видимих частинок, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності: агрегації, коалесценції частинок та коагуляції.

Визначення термостабільності та колоїдної стабільності модельних зразків свідчить, що всі зразки безпосередньо після виготовлення та зберігання протягом 6 міс за кімнатної температури є стабільними.

Перспективою цього дослідження є вивчення осмотичних властивостей модельних зразків 1–8 із метою вибору основи, що за медико-біологічними вимогами буде відповідати фазі ранового процесу.

Висновки

1. Проведено реологічні дослідження модельних зразків мазевих основ безпосередньо після їх виготовлення. Встановлено, що модельні зразки мають пружно-пластично-в'язкі властивості, тиксотропність та здатність добре намащуватись.

2. Дослідження модельних зразків на однорідність, термостабільність та колоїдну стабільність засвідчують їхню стабільність як безпосередньо після виготовлення, так і впродовж 6 міс зберігання за кімнатної температури.

3. Вивчення структурно-механічних властивостей модельних основ свідчить, що ці зразки основ можуть бути використані як носії лікарських речовин у разі розроблення м'яких лікарських засобів. Це припущення зумовлено тим, що всі зразки показали задовільні споживчі властивості і є стабільними впродовж 6 міс зберігання за кімнатної температури.

Список використаної літератури

1. Brown H. L., Clayton A., Stephens P. The role of bacterial extracellular vesicles in chronic wound infections: Current knowledge and future challenges // *Wound. Repair. Regen.* – 2021. – V. 29, N 6. – P. 864–880. <https://doi.org/10.1111/wrr.12949>

2. Yenilmez M. I. Economic and Social Consequences of Population Aging the Dilemmas and Opportunities in the Twenty-First Century // *Appl. Res. Quality Life.* – 2015. – V. 10. – P. 735–752. <https://doi.org/10.1007/s11482-014-9334-2>

3. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board: Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 225–231. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2253>

4. Hinchcliffe R. J., Andros G., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 179–217. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2249>

5. Коваленко О. М., Коваленко А. О., Осадча О. І. Вплив ранових покриттів на рН рани при поверхневих опіках // *Клінічна хірургія.* – 2017. – № 2. – С. 28–30.

6. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Волох Д. С. та ін. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід // *Фітотерапія. Часопис.* – 2020 – № 2. – С. 43–47. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-2-43>

7. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2018. – Т. 11, № 1/26. – С. 69–73. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)

8. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

9. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. – Київ: Держспоживстандарт України, 2009. – 11 с.

References

1. Brown H. L., Clayton A., Stephens P. The role of bacterial extracellular vesicles in chronic wound infections: Current knowledge and future challenges // *Wound. Repair. Regen.* – 2021. – V. 29, N 6. – P. 864–880. <https://doi.org/10.1111/wrr.12949>

2. Yenilmez M. I. Economic and Social Consequences of Population Aging the Dilemmas and Opportunities in the Twenty-First Century // *Appl. Res. Quality Life.* – 2015. – V. 10. – P. 735–752. <https://doi.org/10.1007/s11482-014-9334-2>

3. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board: Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 225–231. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2253>

4. Hinchcliffe R. J., Andros G., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 179–217. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2249>

5. Kovalenko O. M., Kovalenko A. O., Osadcha O. I. Vpliv ranovih pokrittiv na pH rani pri poverhnevih opikah // *Klin. hirurgiya.* – 2017. – № 2. – С. 28–30.

6. Tarasenko V. O., Davtian L. L., Voloh D. S. *ta in.* Visvitlennya okremih aspektiv zasobiv dlya likuvannya ran i ranovoyi infekciyi: istoriko-evolyucijnij pidhid // *Fitoterapiya. Chasopis.* – 2020 – № 2. – С. 43–47. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-2-43>

7. Tarasenko V. O., Davtyan L. L. Doslidzhennya fiziko-himichnih pokaznikov kremu kompleksnoyi diyi dlya likuvannya ranovogo procesu poranenihi vijskovosluzhbovciv // *Akt. pitannya farmats. med. nauki ta praktiki.* – 2018. – T. 11, № 1/26. – С. 69–73. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)

8. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Фармац. журн.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

9. DSTU 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. – Київ: Держспоживстандарт України, 2009. – 11 с.

Надійшла до редакції 8 червня 2022 р.

Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

А. В. Луцька (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

А. О. Дроздова (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЛЯ ВИБОРУ ОСНОВИ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ МАЗІ

Ключові слова: мацева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості

АН О Т А Ц І Я

Рациональне лікування ран є актуальною проблемою сучасності, особливо в період військових дій. Практика показала, що на сьогодні не існує універсального метода місцевого лікування ран. Тому необхідний диференційований підхід до створення лікарських засобів для місцевого лікування ранового процесу. Серед лікарських форм для місцевого застосування м'які лікарські засоби є зручною лікарською формою для місцевого застосування. Завдяки допоміжним речовинам, що входять до складу м'яких лікарських засобів, можна врегулювати вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, що, в свою чергу, забезпечує лікувальну дію препарату. Технологія виготовлення препарату, що включає обґрунтування температурного режиму виготовлення лікарських засобів, дослідження їхніх фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей, впливає на терапевтичну ефективність лікарського засобу.

Метою роботи стало дослідження структурно-механічних властивостей модельних зразків для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Об'єктом дослідження стали модельні зразки основ, виготовлені на основі емульсії олія/вода (о/в) та вода/олія (в/о).

Вимірювання реологічних параметрів мазевих основ та їхньої однорідності здійснювали за методами Державної фармакопеї України (2.2.10 та ДФУ 1 у Додатку І). Дослідження термостабільності та колоїдної стабільності виконували згідно з ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01].

Виконано реологічні дослідження модельних зразків мазевих основ безпосередньо після їх виготовлення та вивчено їхні фізико-хімічні властивості (однорідність, термостабільність та колоїдну стабільність) як після виготовлення, так і впродовж 6 міс зберігання за кімнатної температури. Доведено, що всі зразки мають пружно-пластично-в'язкі властивості, тиксотропність та здатність добре намащуватись, однорідність та термо- і колоїдну стабільність.

Вивчення структурно-механічних властивостей модельних основ свідчить, що ці зразки основ можуть бути використані як носії лікарських речовин у разі розроблення м'яких лікарських засобів.

Перспективою цього дослідження є вивчення осмотичних властивостей модельних зразків із метою вибору основи, що за медико-біологічними вимогами буде відповідати певній фазі ранового процесу.

A. V. Lutska (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

A. O. Drozdova (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES FOR CHOOSING THE BASIS OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN OINTMENT FORM

Key words: cream base, the emulsion, the oil phase, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

ABSTRACT

Rational treatment of wounds is a pressing problem of our time, especially during hostilities. Practice has shown that currently there is no universal method of local wound healing. Therefore, a differentiated approach to the development of drugs for the local treatment of the wound process is needed. Among the dosage forms for topical use, soft drugs are a convenient dosage form for topical use. Thanks to the excipients which are a part of soft medicines, it is possible to regulate release of active pharmaceutical ingredients that, in turn, provides medical action of drug. The technology of drug preparation, which includes the substantiation of the temperature regime of drug production, the study of their physico-chemical and structural-mechanical properties affects the therapeutic efficacy of the drug.

The aim of the work was to study the structural and mechanical properties of model samples for choosing the basis of the pharmaceutical composition in the form of an ointment.

The object of the study were model samples of bases made on the basis of oil/water emulsion and water/oil. Measurements of rheological parameters of ointment bases and their homogeneity were performed according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (2.2.10 and SPU 1 in Annex I).

Studies of thermal stability and colloidal stability were performed according to DSTU 4765: 2007. Cosmetic creams. General technical conditions. [Effective from 2009-01-01]. Rheological studies of model samples of ointment bases immediately after their manufacture and their physicochemical properties (homogeneity, thermal stability and colloidal stability) both after fabrication and during 6 months of storage at room temperature. It is proved that all samples have elastic-plastic-viscous properties, thixotropy and ability to lubricate well, homogeneity and thermal and colloidal stability.

The study of the structural and mechanical properties of model bases has shown that these samples of bases can be used as carriers of drugs in the development of soft drugs.

The prospect of this study is to study the osmotic properties of model samples in order to choose the basis that the medical and biological requirements will meet a certain phase of the wound process.

Електронна адреса для листування з авторами: drozdova82@ukr.net

(Дроздова А. О.)