

Исследование структурно-механических свойств мази «Карталин»

Карталов М.Г.¹, Дмитрук С.Е.², Дмитрук В.С.², Романенко Т.В.³

The study of structural mechanical properties of «Kartalin» ointment

Kartalov M.G., Dmitruk S.Ye., Dmitruk V.S., Romanenko T.V.

¹ ООО «Астрофарма», г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

³ НИИ органической химии Уфимского НЦ РАН, г. Уфа

© Карталов М.Г., Дмитрук С.Е., Дмитрук В.С., Романенко Т.В.

Приведены результаты исследования структурно-механических свойств мази «Карталин», обладающей выраженной лечебно-профилактической активностью при профессиональных и сочетанных дерматозах. Установлено, что мазь «Карталин» является структурной жидкостью с ярко выраженным неньютоновским характером течения, имеющей высокую вязкость (100–200 Па/с) и высокий предел текучести (20–40 Па) при температуре ее использования (30–40 °С), и обеспечивает длительную защиту кожного покрова. Реологические параметры композиции достаточно стабильны во времени, что обуславливает хорошее качество препарата при длительном хранении.

Ключевые слова: мазь, вязкость, текучесть, реология, консистенция, композиция, сдвиг, деформация.

In this article the structure-mechanical properties research results of «Kartalin» ointment are being cited. This ointment shows the evident treatment-preventive activity with occupational and combinational dermatosis. It has been ascertained that the «Kartalin» ointment, being under consideration, appears to be structural liquid with expressive non-Newtonian flow character that is having high viscosity (100–200 Pa/s) and high yield point (20–40 Pa) with the temperature of usage 30–40 °C, which provides long skin protection. The flow properties of the composition are sufficiently time stable, which enables good preparation quality maintenance during long-term storing.

Key words: ointment, viscosity, yield point, rheology, flow properties, consistence, composition, shift, deformation.

УДК 615.26:616.5-057

Введение

Детальный анализ литературы по дерматологии показывает, что подавляющее большинство заболеваний кожи вызываются постоянным (ежедневным) воздействием на нее вредных физических факторов, агрессивных химических веществ, патогенных микроорганизмов и многочисленных химических компонентов, содержащихся в растениях. Для того чтобы предотвратить или снизить негативные последствия такого влияния на здоровье работников на производстве, необходимо применять современные профилактические, защитные и регенерирующие дерматологические средства. И таких

средств разработано в мире достаточно много [2].

Анализ современного рынка медикаментов показывает, что чаще указанные средства используются в виде пасты, крема, мази и эмульсии [5]. По назначению их подразделяют на обесцвечивающие и нейтрализующие средства, а также для защиты кожи от веществ раздражающего, фотодинамического и другого действия [3].

Дерматологические средства делятся на гидрофильные, гидрофобные и силиконовые. В их ассортименте нетрудно встретить защитную мазь Селисского, пасту «Хиот-6», казеиновую эмульсию Кузнецовой, крем пленкообразующий

и многие другие. Эти многокомпонентные составы производятся отечественными и зарубежными фирмами. Но их основным недостатком является низкая эффективность в случае комплексного использования при поражении кожи факторами смешанной этиологии. И в этой связи в последние годы закономерный интерес вызывает защитно-профилактическое средство «Карталин», которое позволяет не только предохранять кожные покровы от неблагоприятных факторов, но и оказывает положительное действие на присутствующие хронические дерматозы (экзема, псориаз и т.д.).

Цель данной работы – исследование структурно-механических свойств мази «Карталин», которые определяют сроки ее хранения и технологические параметры практического использования (вязкость, текучесть, длительность защиты кожного покрова).

Материал и методы

Материалом исследования служила разработанная в 1990-е гг. на кафедрах фармакогнозии и фармацевтической технологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) мазь «Карталин», в состав которой входит трава череды, цветки ромашки, витамины А и D, лизоцим, мед пчелиный, эфирное масло эвкалипта и лаванды, кислота салициловая и солидол жировой. Как показали фармакологические исследования, средство «Карталин» не вызывает атрофии кожи, раздражения, не имеет никаких побочных эффектов, нетоксично, обладает выраженным противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

Кроме мази «Карталин», зарегистрированной в качестве защитно-профилактического средства (ТУ 9158-002-00001342-97, производитель ООО «Астрофарма» (г. Томск)), материалом исследований служили солидол жировой (ГОСТ 1033-79) и мед пчелиный (ветеринарное свидетельство 204 № 0013316 от 24 июля 2008 г.).

Исследование структурно-механических свойств мази «Карталин» проводилось при помощи модифицированного реовискозиметра Rheotest-2.1 (Германия) с измерительным модулем «цилиндр – цилиндр» (отношение между радиусами

$1,02$) в режиме контролируемой скорости сдвига. Последняя изменялась в пределах $0,1-800$ с⁻¹. Исследования проводились в диапазоне температур $15-50$ °С. Указанная модель реовискозиметра позволяет определять такие реологические характеристики, как динамическая вязкость, напряжение сдвига и скорость деформации. Также использовался метод последовательного разрушения структуры при переходе от малых градиентов к большим и обратно.

Перед началом заполнения измерительной емкости исследуемой основой она тщательно протиралась спиртоэфирной смесью и высушивалась. Образец мази помещался в емкость внешнего неподвижного цилиндра и в результате заполнял «клещевой» зазор коаксильной цилиндрической системы. Затем внутренний цилиндр приводился во вращение, а величина момента отсчитывалась по отклонению стрелки индикаторного прибора, показания которого пропорциональны сдвиговому напряжению.

В ходе исследования определялись кривые гистерезиса, т.е. значения касательного напряжения для возрастающих, а затем убывающих градиентов напряжения сдвига.

Расчет реологических параметров (напряжение сдвига) проводился по формуле

$$\tau = Z d',$$

где τ – напряжение сдвига, 10^{-1} Па; Z – константа цилиндра, Па/дел. шк. (деление шкалы); d' – отсчитываемое значение шкалы на индикаторном приборе ротационного вискозиметра.

$$\eta = \tau / D r,$$

где η – динамическая вязкость, м·Пас; $D r$ – скорость сдвига, с⁻¹.

$$D r k = D r \cdot V / 50,$$

где $D r k$ – скорректированное значение скорости сдвига, с⁻¹; $D r$ – скорость сдвига по таблице ступеней, с⁻¹; V – частота сети, Гц.

Градиент напряжения сдвига (скорость сдвига, или скорость деформации) зависит от параметров системы цилиндров, пропорционально числу оборотов вращающегося цилиндра и для всех ступеней числа оборотов указан в паспорте прибора [1].

Ошибка метода составила 3%.

Результаты и обсуждение

Проведенные измерения показали, что солидол как основа для защитно-профилактического средства «Карталин» является неньютоновской жидкостью с высокой вязкостью, значения которой в диапазоне температур 30–50 °С снижаются с 1 500 до 250 Па·с уже при относительно небольшой скорости деформации 0,1–1 с⁻¹ (рис. 1).

Значения динамической вязкости пчелиного меда как одного из компонентов мази «Карталин» в диапазоне температур 15–50 °С снижаются со 100 до 0,5 Па·с. Причем мед, являясь неньютоновской жидкостью при температурах до 30–35 °С, после увеличения температуры выше 35 °С заметно изменяет свои реологические параметры: его течение становится близким к ньютоновскому и практически не зависит от скорости деформации (рис. 2).

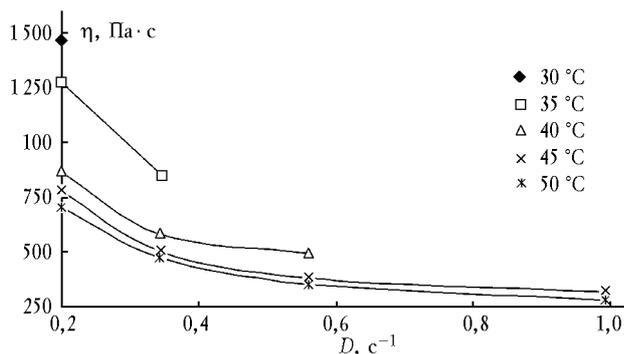


Рис. 1. Зависимость динамической вязкости солидола от скорости сдвига при различных температурах

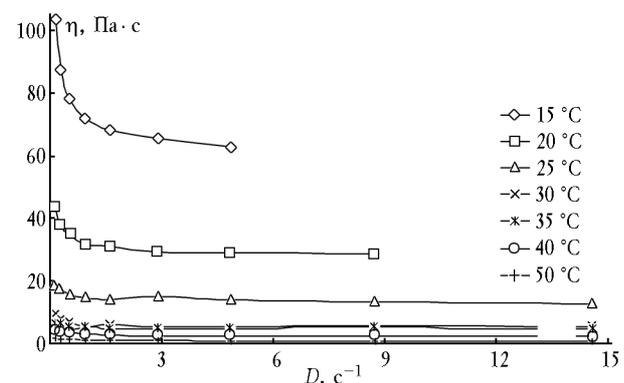


Рис. 2. Зависимость динамической вязкости меда от скорости сдвига при различных температурах

Композиция «Карталин», в которой массовая доля солидола 86% и пчелиного меда 3,5%, является неньютоновской жидкостью. Для нее снижение вязкости наблюдается во всей исследованной области скоростей сдвига от 0,1 до 100 с⁻¹. Значения динамической вязкости мази «Карталин» при скорости деформации 25 с⁻¹ в диапазоне температур 15–50 °С относительно близки и составляют 3–10 Па·с (рис. 3).

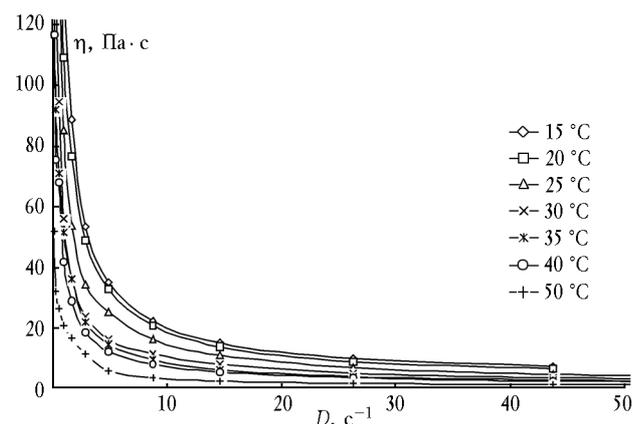


Рис. 3. Зависимость динамической вязкости от скорости сдвига для мази «Карталин» при различных температурах

Совокупность структурно-механических свойств солидола и пчелиного меда изменяет особенности текучести мази «Карталин» во всем исследованном диапазоне температур. Установлено, что градиент изменения динамической вязкости исследуемой мази при скоростях деформации, близких к нулю (условия мануального использования), в диапазоне температур 15–50 °С (возможные температурные границы использования и хранения) имеет тенденцию к снижению.

Составы имеют вязкую консистенцию при высоких значениях предела текучести (табл. 1). Наличие у основы мази (солидола) и готовой композиции «Карталин» предела текучести (линии трендов отсекают не равные нулю отрезки на оси напряжений сдвига τ) позволяет отнести составы к классу бингамовских пластиков.

Таблица 1
Влияние температуры на реологические параметры защитно-профилактической мази «Карталин»

Реологический параметр, Па·с	Температура, °С						
	15	20	25	30	35	40	50

($D = 0,2 \text{ с}^{-1}$)	680,9	408,2	315,4	207,8	133,6	116,9	51,9
($D = 0,3 \text{ с}^{-1}$)	384,5	202,9	206,2	144,3	91,7	75,2	31,9
($D = 1,0 \text{ с}^{-1}$)	141,9	109,2	85,2	56,0	51,5	41,9	20,6
($D = 5,0 \text{ с}^{-1}$)	35,0	32,8	25,3	16,0	14,8	12,4	5,6
, Па	122,5	73,5	56,8	37,4	24	21,0	9,3

И.М. Перцевым и соавт. экспериментально установлен диапазон основных реологических характеристик (реологические оптимумы консистенции и намазываемости) гидрофильных и липофильных мягких лекарственных форм (МЛФ), определяющих их оптимальную консистенцию [4]. Для оценки консистенции МЛФ строят реограммы ее текучести в диапазоне скоростей сдвига от 1,5 до 1 312 с^{-1} при 20 °С (предполагаемая температура хранения мази). По мнению указанных авторов, реологический оптимум намазываемости на кожный покров для липофильных композиций считается удовлетворительным, если при скорости сдвига 190–320 с^{-1} развиваются напряжения сдвига 115–240 Па [4]. Названные параметры отражают как способность состава к наполнению туб при фасовке и выдавливаемость из туб, так и другие технологические свойства МЛФ.

Используя метод определения реологического оптимума экструзии, был найден оптимальный температурный режим для проведения технологических процессов. Таким процессом в данных условиях является дозирование вязких составов мази в первичный упаковочный материал при перемешивании рамной мешалкой в бункере фасовочного автомата. Для мази «Карталин» подобные технологические процессы удобнее проводить при температурах 35–40 °С (рис. 4).

Физико-химические свойства всех компонентов, входящих в состав мази «Карталин», вносят суммарный вклад в эффект структурообразования и его временные параметры, в частности время релаксации. Последние были рассчитаны с использованием уравнений Гросса [7, 8]:

$$\eta = \eta_r + \frac{\eta_o - \eta_r}{1 + (\lambda D)^m},$$

где для $\eta \gg \eta_o$ уравнение имеет вид

$$\frac{1}{\eta} = \frac{1}{\eta_o} + \frac{(\lambda D)^m}{\eta_o},$$

где η_o – наибольшая ньютоновская вязкость (при $D \rightarrow 0$); η_∞ – наименьшая ньютоновская вязкость (при $D \rightarrow \infty$); λ – время релаксации системы; m – эмпирическая константа, которая принимает значения

$$m = - \frac{d \log \eta}{d \log D}.$$

Полученные значения времени релаксации для состава мази «Карталин» находятся в интервале 2,5–6,6 с (табл. 2).

Таблица 2
Влияние температуры на время релаксации защитно-профилактического средства «Карталин»

t, °С	m	с□	Достоверность аппроксимации
15	0,961	6,6	0,98
25	0,879	5,2	0,99
40	0,890	3,0	0,99
50	0,895	2,4	0,99

На основании реологических данных были рассчитаны значения термодинамических параметров композиции – энтальпии ΔH , энтропии ΔS и энергии Гиббса ΔG активации вязкого течения при $D = 5 \text{ с}^{-1}$ (табл. 3).

Таблица 3
Термодинамические параметры защитно-профилактического средства «Карталин» и меда, входящего в композицию при $D = 5 \text{ с}^{-1}$

T, К	Карталин				Мед			
	кДж/моль			кДж/(моль·К)	кДж/моль			кДж/(моль·К)
	ΔG	ΔH	$T\Delta S$	ΔS	ΔG	ΔH	$T\Delta S$	ΔS
288	8,52	23,3	14,8	0,051	9,90	107,8	97,9	0,340
298	8,00	31,2	23,2	0,078	6,51	97,8	91,3	0,306
313	6,55	48,1	41,5	0,133	2,27	90,6	88,3	0,282
323	4,64	66,1	61,4	0,190	-0,55	90,5	91,0	0,282

Положительные значения энергии Гиббса и высокие значения энтальпии могут свидетельствовать о наличии в композициях надмолекулярных структур с достаточно сильным межмолекулярным взаимодействием. Значения энтропии составов отражают сложные процессы разрушения структуры и одновременно ориентацию отдельных фрагментов мази под действием деформирующих напряжений [6].

С целью определения стабильности вязкостных свойств разработанной мази изучалась экспозиция препарата во времени. Проведенные измерения показали хорошую устойчивость репа-

раметров мази «Карталин» во времени. Состав имеет достаточно устойчивые значения вязкости в течение длительного периода времени даже после вскрытия герметичной упаковки (рис. 4).

При измерении динамической вязкости мази в режиме увеличения (снижения) нагрузки были обнаружены слабые гистерезисные явления (рис. 5).

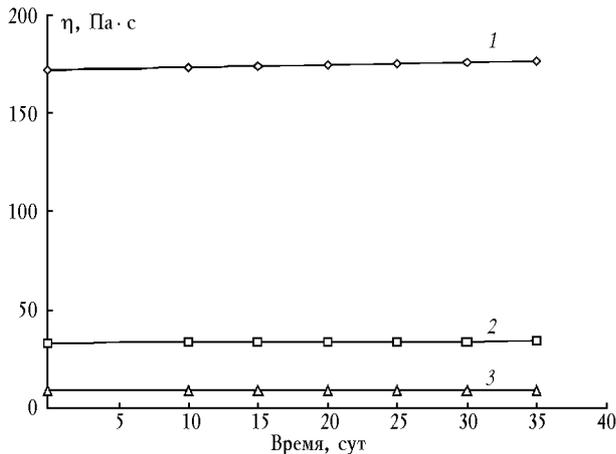


Рис. 4. Зависимость динамической вязкости от длительности хранения мази «Карталин» при температуре 20 °С и различных скоростях сдвига: 1 — 0,5 с⁻¹; 2 — 5 с⁻¹; 3 — 25 с⁻¹

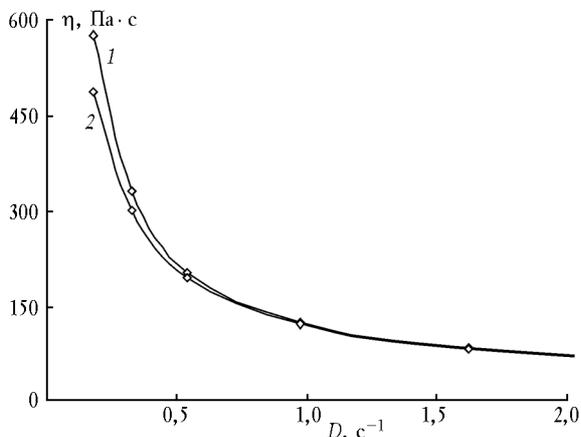


Рис. 5. Изменение динамической вязкости от скорости сдвига для мази «Карталин» при температуре 15 °С в режимах

увеличения (1) и снижения (2) скорости деформации

Выводы

1. Исследуемый состав мази «Карталин» является структурированной жидкостью с ярко выраженным неньютоновским характером течения, имеющей высокую вязкость (100–200 Па·с) и высокий предел текучести (20–40 Па) при температурах использования (30–40 °С), обеспечивая длительную защиту кожного покрова.
2. Технологический реологический оптимум экструзии состава мази «Карталин» достигается при температурах выше 35 °С.
3. Реологические параметры композиции достаточно стабильны во времени, что позволяет обеспечивать хорошее качество препарата при длительном хранении.

Литература

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мази с целью определения оптимума консистенции: дис. ... канд. фарм. наук. Харьков, 1982. 178 с.
2. Кудрякова Э.А. Разработка и исследование мазей с этаденом: дис. ... канд. фарм. наук. СПб., 1998. 170 с.
3. Мотов А.Н. Экспериментальное исследование фармакологических свойств гидрофильных мазей минерала бишофит: дис. ... канд. фарм. наук. Волгоград, 2006. 172 с.
4. Перцев И.М., Аркуша А.А., Гунько В.Г. Использование структурно-механических характеристик при разработке новых медицинских мазей // Физико-химическая механика дисперсных систем и материалов. К.: Наукова думка, 1983. Ч. 2. С. 262–263.
5. Сурина Л.В. Разработка и исследование многокомпонентных мазей на полимерной основе антимикробного, анестезирующего действия: дис. ... канд. фарм. наук. Курск, 1995. 127 с.
6. Тагер А.А., Ботвинник О.Г. // Высокомолек. соед. 1974. Т. 16 А. № 6. С. 1284.
7. Gross M.M. // Rheol. Acta. 1979. V. 18. P. 609.
8. Kammer H.W., Socher M. // Acta Polymer. 1982. V. 33. P. 658.

Поступила в редакцию 30.04.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

Карталов М.Г., Дмитрук С.Е., Дмитрук В.С., Романенко Т.В. Исследования... свойств мази «Карталин»

М.Г. Карталов – директор ООО «Астрофарма», соискатель кафедры фармакогнозии с курсами ботаники и экологии СибГМУ (г. Томск).

С.Е. Дмитрук – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсами ботаники и экологии СибГМУ (г. Томск).

В.С. Дмитрук – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии СибГМУ (г. Томск).

Т.В. Романенко – канд. хим. наук, старший научный сотрудник НИИ органической химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа).

Для корреспонденции

Дмитрук Степан Евгеньевич, тел./факс 8 (3822) 42-09-47.