https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-121-129
УДК 615.014.2

Check for updates

CC BY 4.0

Оригинальная статья / Research article

Сравнительное изучение реологических свойств гелей и кремов на различных основах-носителях

У. В. Ногаева, А. А. Наумова, А. Г. Новиньков, Е. В. Флисюк, М. А. Буракова, А. Н. Шиков, О. Н. Абросимова✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14А

✉ **Контактное лицо:** Абросимова Олеся Николаевна. **E-mail:** Olesya.abrosimova@pharminnotech.com

ORCID: У. В. Ногаева – https://orcid.org/0000-0002-8214-7553; А. А. Наумова – https://orcid.org/0000-0002-0494-0740;
А. Г. Новиньков – https://orcid.org/0000-0001-5704-4344; Е. В. Флисюк – https://orcid.org/0000-0001-8077-2462; М. А. Буракова – https://orcid.org/0000-0002-3880-0359;
А. Н. Шиков – https://orcid.org/0000-0003-4351-0695; О. Н. Абросимова – https://orcid.org/0000-0002-0274-0139.

Статья поступила: 07.06.2022 **Статья принята в печать:** 10.08.2022 **Статья опубликована:** 25.08.2022

Резюме

Введение. Изучение реологических свойств (динамическая и пластическая вязкость, предел текучести, степень и наличие тиксотропного эффекта, характер типа течения) занимает особое место при разработке мягких лекарственных форм, так как они активно влияют на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, на его технологические и потребительские характеристики.

Цель. Изучение основных реологических параметров разрабатываемых гелей и кремов на различных основах-носителях.

Материалы и методы. Для наработки экспериментальных образцов использовали мелоксикам, альгинат натрия, твин-80, пропиленгликоль, кремофор, глицерин, эфирное масло лимона и апельсина, карбопол 980, полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400), калины обыкновенной кора, ромашки аптечной цветки, хлоргексидина биглюконата 20 %, ментол, сорбит, масло кукурузное, моноглицериды дистиллированные (МГД), спирт цетиловый, кокосовое масло, салициловая кислота, воск эмульсионный, препарат ОС-20, триэтаноламин (ТЭА), эуксил РЕ 9010. В лабораторных условиях были наработаны 3 образца мягких лекарственных форм массой по 100,0. Изучение реологических характеристик исследуемых образцов проводили через 24 часа после их приготовления методом вискозиметрии на вискозиметре Anton Paar DV-2P (Anton Paar GmbH, Австрия), шпиндель L4. Исследования структурно-механических свойств образцов проводили на приборе, сконструированном в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете под руководством профессора, доктора фармацевтических наук В. А. Вайнштейна.

Результаты и обсуждение. При исследовании реологических свойств образцов было установлено, что наибольшей механической устойчивостью обладает образец № 1 (гель на основе альгината) и образец № 3 (крем). Наличие восходящих и нисходящих кривых петли гистерезиса указывает на то, что исследуемые образцы обладают тиксотропными свойствами. У образцов № 1 и 2 восходящая и нисходящая кривые течения накладываются друг на друга. Это явление характерно для всех гелей и является их особенностью. Релаксация структуры упруго-пластичного материала после деформации, вызванной введением тестера, происходит по логарифмическому закону. В состоянии покоя до введения штока тестера в материал структура не нарушена и масса образцов имеет максимальную густоту, то есть статическую вязкость. При введении штока тестера в массе происходит пластическая деформация, принудительное течение – напряжение в момент введения штока тестера отражает предел текучести. Далее при погруженном штоке тестера происходит тиксотропное восстановление разрушенных структурных связей. Такая закономерность в динамике сопротивления структуры наблюдается для структурированных (неньютоновских) жидкостей.

Заключение. Исследованы реологические свойства трех экспериментальных образцов, изготовленных на разных основах-носителях. Показана необходимость проведения реологических исследований на стадии разработки лекарственных средств с целью прогнозирования и гарантирования качества потребительских характеристик мягких лекарственных форм.

Ключевые слова: ротационный вискозиметр, структурно-механические свойства, тиксотропия, вязкость, реологические свойства

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. М. А. Буракова, Е. В. Флисюк, А. Н. Шиков, О. Н. Абросимова осуществили постановку задачи, обсудили результаты и написали текст статьи. У. В. Ногаева, А. А. Наумова, А. Г. Новиньков выполнили эксперимент, обработку полученных данных, обсудили результаты.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Ногаева У. В., Наумова А. А., Новиньков А. Г., Флисюк Е. В., Буракова М. А., Шиков А. Н., Абросимова О. Н. Сравнительное изучение реологических свойств гелей и кремов на различных основах-носителях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):121–129. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-121-129

Comparative Study of Rheological Properties of Gels and Creams on Different Carrier Bases

Uljana V. Nogaeva, Alyona A. Naumova, Alexander G. Novinkov, Elena V. Flisyuk, Marina A. Burakova, Alexander N. Shikov, Olesya N. Abrosimova✉

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Olesya N. Abrosimova. **E-mail:** Olesya.abrosimova@pharminnotech.com

© Ногаева У. В., Наумова А. А., Новиньков А. Г., Флисюк Е. В., Буракова М. А., Шиков А. Н., Абросимова О. Н., 2022
© Nogaeva U. V., Naumova A. A., Novinkov A. G., Flisyuk E. V., Burakova M. A., Shikov A. N., Abrosimova O. N., 2022

ORCID: Uljana V. Nogaeva – https://orcid.org/0000-0002-8214-7553; Alyona A. Naumova – https://orcid.org/0000-0002-0494-0740; Alexander G. Novinkov – https://orcid.org/0000-0001-5704-4344; Elena V. Flisyuk – https://orcid.org/0000-0001-8077-2462; Marina A. Burakova – https://orcid.org/0000-0002-3880-0359; Alexander N. Shikov – https://orcid.org/0000-0003-4351-0695; Olesya N. Abrosimova – https://orcid.org/0000-0002-0274-0139.

Received: 07.06.2022 **Revised:** 10.08.2022 **Published:** 25.08.2022

Abstract

Introduction. The study of rheological properties (dynamic and plastic viscosity, yield strength, the degree and presence of a thixotropic effect, the nature of the type of flow) are important for the development of soft dosage forms. These properties affect the stability of the dosage form during storage, its technological and consumer characteristics .

Aim. Study of the main rheological parameters of the developed gels and creams on various carrier bases.

Materials and methods. Meloxicam as active ingredient and excipients: sodium alginate, twin-80, propylene glycol, cremophor, glycerin, essential oils of lemon and orange, carbopol 980, polyethylene glycol-400 (PEG-400), viburnum bark, chamomile flowers, chlorhexidine bigluconate 20 %, menthol, sorbitol, corn oil, distilled monoglycerides (MHD), cetyl alcohol, coconut oil, salicylic acid, emulsion wax, preparation OS-20, triethanolamine (TEA), and euxil PE 9010 were used for the preparation of ex[eroimental samples. Three laboratory samples of soft formulations with the mass of 100 g each were prepared. The rheological properties of the samples were tested 24 hours after their preparation using Anton Paar DV-2P viscometer (Anton Paar GmbH, Austria), spindle L4. The structural and mechanical properties of the samples were tested using a device designed at the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University under thesupervision of Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences V. A. Vainshtein.

Results and discussion. The greatest mechanical stability was observed for the sample No. 1 (gel based on alginate) and sample No. 3 (cream). The ascending and descending hysteresis loop curves indicates that the test samples have thixotropic properties. Samples No. 1 and 2 have upward and downward flow curves superimposed on each other.This phenomenon is typical for all gels and is their feature. The relaxation of the structure of an elastic-plastic material after the deformation caused by the introduction of a tester stock occurs according to the logarithmic law. At rest, when the tester stockis not introduced into the material, the structure of tested samples is intact and samples has a maximum density (static viscosity). The introduction of the tester stock into the sample results in plastic deformation and forced flow. The tension at the moment of tester stock introduction reflects the yield strength.Further, with the immersed tester devoce, a thixotropic recovery of the destroyed structural bonds occurs. Such a pattern in the dynamics of structure resistance is observed for structured (non-Newtonian) liquids.

Conclusion. The rheological properties of three experimental soft formulations made on different carrier bases were investigated. The importance of rheological studies in the drug development of high e quality soft formulations was shown.

Keywords: rotational viscometer, structural-mechanical properties, thixotropy, viscosity, rheological properties

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Marina A. Burakova, Elena V. Flisyuk, Olesya N. Abrosimova carried out the formulation of the problem, discussion of results and writing the text of the article. Uljana V. Nogaeva, Alyona A. Naumova, Alexander G. Novinkov performed the experiment, processing the data obtained, discussed the results.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the CCP "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation" under the agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

For citation: Nogaeva U. V., Naumova A. A., Novinkov A. G., Flisyuk E. V., Burakova M. A., Shikov A. N., Abrosimova O. N. Comparative study of rheological properties of gels and creams on different carrier bases. *Drug development & registration*. 2022;11(3):121–129. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-121-129

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее важным параметром мягких лекарственных форм, контролируемым на этапе разработки, является изучение реологических характеристик, к которым относят динамическую и пластическую вязкость, предел текучести, степень и наличие тиксотропного эффекта [1–6].

В Государственной Фармакопее (ГФ) Российской Федерации XIV издания реологические показатели мягких лекарственных форм, согласно ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази» не нормируются[1]. Однако известно, что существуют закономерности влияния реологических характеристик и температуры на биофармацевтические свойства лекарственной формы. Для сохранения данных свойств необходима тщательная организация системы контроля температурного режима и воздействия сдвиговых напряжений при производстве, транспортировке и хранении мягких лекарственных форм [7–12].

Удобство и легкость нанесения мази, геля, крема на ткани или слизистую ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхности кожи определенного количества мягкой лекарственной формы. Этот процесс аналогичен тому, который происходит во время сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое пациентом, – не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости и может быть измерено инструментально [13–17].

[1] Государственная фармакопея XIV издания. Доступно по: https://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-14-izdaniya/ Ссылка активна на 20.04.2022.

В ряде случаев представляет интерес изучение механических свойств, обусловленных внутренней структурой упруго-пластичных материалов – кремов, консистентных эмульсий, гелей, мазей, упруго-пластичных материалов и т. п. – в статическом режиме, при отсутствии механического перемещения слоев [3]. Практически и теоретически это имеет значение для:

1. Определения консистенции, густоты или жесткости материала, предела текучести в состоянии покоя, например, при хранении или технологической экспозиции.
2. Определения остаточного сопротивления материала (консистенции, густоты, предела текучести) после некоторого разрушения структуры, например, в процессе применения (намазывания мази или крема) или технологической обработки.
3. Изучения параметров релаксации напряжений (скорости и степени изменения) в материале и тиксотропного восстановления структуры после приложения определенной нагрузки [3].

Таким образом, изучение реологических свойств занимает особое место при разработке мягких лекарственных форм, так как они активно влияют на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, на его технологические и потребительские характеристики [7, 18–25].

Цель. Изучение основных реологических параметров разрабатываемых гелей и кремов на различных основах-носителях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Мелоксикам (CAS № 71125-38-7, АО «Активный Компонент», Россия), альгинат натрия (торговая марка «Protanal PH 1033», CAS № 9005-37-2 Ирландия), твин-80 (Tween® 80, CAS № 9005-65-6, Merck, Германия), пропиленгликоль (CAS № 57-55-6, АО «ЭКОС-1», Россия), кремофор торговой марки Kolliphor® RH 40 (CAS № 61791-12-6, Merck, Германия), глицерин (CAS № 56-81-5, АО «ЛенРеактив», Россия), эфирное масло лимона и апельсина (ООО «Олеос», Россия), карбопол 980 (CAS № 9003-01-4, Lubrizol, США), полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) (CAS № 25322-68-3 ПАО «Нижнекамскнефтехим», Россия), калины обыкновенной кора (ООО «Компания Хорст», Россия), ромашки аптечной цветки (ООО «Грин Сайд», Россия), хлоргексидина биглюконата 20 % (№ PN002769/01, ООО «РОСБИО», Россия), ментол (CAS № 2216-51-5, ООО «НеваРеактив», Россия), сорбит (CAS № 50-70-4, ООО «НеваРеактив», Россия), масло кукурузное (ТУ 9141-028-70834238-13, ООО «Фабрика Органик Продукт», Россия), моноглицериды дистиллированные (МГД) (ТУ 9145-357-00334623-2003, ГК «НМЖК», Россия), спирт цетиловый торговой марки EMPROVE® (CAS № 36653-82-4, Merck, Германия), кокосовое масло (СТО 00336444.008-2015, ГК «НМЖК», Россия), салициловая кислота (CAS № 69-72-7, АО «ЛенРеактив», Россия), воск эмульсионный Remiwax 1001 (Россия), препарат ОС-20 (ГОСТ 10730-82, АО «ЛенРеактив», Россия), триэтаноламин (ТЭА) (ТУ 6-09-2448-91, АО «ЛенРеактив», Россия), эуксил PE9010 (LINDERA, Германия).

Методы

В лабораторных условиях были наработаны 3 образца мягких лекарственных форм массой по 100 г. Состав и описание образцов приведены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Состав образцов

Table 1. Composition of samples

№ образца Sample No.	Наименование компонента Component name	Количество, % Amount, %
1	Альгинат натрия Sodium alginate	2,00
	Пропиленгликоль Propylene glycol	10,00
	Твин-80 Twin-80	2,00
	Кремофор RH 40 Cremophor RH 40	2,00
	Мелоксикам Meloxicam	0,50
	Производное пурина Purine derivative	3,00
	Иммуномодулятор «М» Immunomodulator «M»	5,00
	Эфирное масло лимона Lemon essential oil	0,05
	Эфирное масло апельсина Orange essential oil	0,05
	Вода очищенная Purified water	до 100,00 up to 100.00
2	Карбопол 980 Carbopol 980	1,00
	Триэтаноламин (ТЭА) Trietanolamine	1,00
	Сухого экстракта калины обыкновенной коры Dry extract of common bark viburnum	1,00
	Сухого экстракта ромашки Dried chamomile extract	1,00
	ПЭГ-400 Polyethyleneglycol-400	2,00
	Хлоргексидина биглюконата 20 % Chlorhexidine bigluconate 20 %	0,05
	Ментол Menthol	0,03
	Сорбит Sorbite	2,00
	Вода очищенная Purified water	до 100,00 up to 100.00

№ образца Sample No.	Наименование компонента Component name	Количество, % Amount, %
3	Масло кукурузное Corn oil	5,00
	МГД Distilled monoglycerides	4,82
	Спирт цетиловый Cetyl alcohol	2,00
	Масло кокосовое Coconut oil	2,00
	Глицерин Glycerin	2,00
	Салициловая кислота Salicylic acid	1,50
	Воск эмульсионный Emulsion wax	1,37
	Препарат ОС-20 Product OS-20	1,01
	Триэтаноламин (ТЭА) Trietanolamine	1,00
	Эуксил PE 9010 Euxil PE 9010	0,50
	Вода очищенная Purified water	78,80

Таблица 2. Описание исследуемых образцов

Table 2. Description of Test Samples

№ образца Sample No.	Описание Description	Фото образца Sample photo
1	Однородный, непрозрачный гель светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком и со слабым запахом эфирных масел A homogeneous, opaque gel of light yellow color with a greenish tint and with a weak odor of essential oils	
2	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений светло-коричневого цвета с приятным мятным запахом с нотами ромашки и коры калины Homogeneous gel-like mass without foreign inclusions of light brown color with a pleasant mint aroma with notes of chamomile and viburnum bark	
3	Крем представляет из себя белую однородную структуру плотной консистенции, хорошо распределяется на коже, липкость отсутствует The cream is a white uniform structure of a dense consistency, it is well distributed on the skin, there is no stickiness	

Изучение реологических характеристик исследуемых образцов проводили через 24 часа после их приготовления методом вискозиметрии на вискозиметре Anton Paar DV-2P (Anton Paar GmbH, Австрия).

Реологические характеристики данных составов необходимо было оценить в условиях их хранения, поэтому все измерения проводили при температуре образцов 20 ± 1 °C. Для измерения использовали шпиндель L4 (точность ±1,0 % диапазона, воспроизводимость ±0,2 %). Образцы подвергали исследованию при 12 последовательно увеличивающихся скоростях, при этом регистрировались значения вязкости, как среднее четырех показаний в секунду. Скорость шпинделя в ходе эксперимента для образцов № 1 и 2 уменьшали от 50 об/с до 1 и обратно, а для образца №3 уменьшали от 50 об/с до 6 и обратно.

Исследования структурно-механических свойств образцов проводили на приборе, сконструированным в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете под руководством профессора, доктора фармацевтических наук В. А. Вайнштейна [3]. Прибор позволяет определять сопротивление структуры упруго-пластичного материала путем погружения в образец тестера (рисунок 1).

Рисунок 1. Прибор для измерения сопротивления структуры упруго-пластичных материалов

Figure 1. Resistance measuring device structures of elastic-plastic materials

Максимальное показание весов F (г), наблюдаемое в момент погружения тестера в материал, показывает силу, которая необходима для разрушения структуры $f_{структ.}$ в состоянии покоя, плюс архимедову силу выталкивания – вес вытесненного материала:

$$F = f_{структ.} + v_0 p, \quad (1)$$

где $v_0 p$ – вес вытесненного материала (сила Архимеда).

Из серии многочисленных опытов следует, что сила Архимеда $v_0 p = 1$ г, ввиду того, что вытесненный объем, как правило, составлял $v_0 = 1{,}0$ см^3, а плотность образца была равна $p = 1$ г/см^3. Тогда из уравнения 1 получается, что $f_{структ.} = (F - 1)$ г. При переходе от силы к напряжению σ (г/см^3) с учетом того, что сила (вес) распределяется на площади шток тестера, имеем следующее:

$$\sigma\ (г/см^3) = f_{структ.}\ (г)/\pi r^2,\ т.\ е.\ \sigma(г/см^3) = (F - 1)/1{,}54. \quad (2)$$

Напряжение должно быть выражено в системе СИ, то есть в Па [1 г силы/см^2 = 98,07 Па], таким образом, согласно уравнениям (1) и (2), напряжение сопротивления структуры σ в Па можно рассчитать по формуле:

$$\sigma\ (Па) = 98 \cdot \frac{(F-1)}{1{,}54} = 63{,}6 \cdot (F-1)\ Па. \quad (3)$$

После проведения измерений на экспериментальном приборе обработку результатов для каждой повторности выполняли по следующему алгоритму:

1. Корректировали записанные показания весов, убирая близкие и повторяющиеся значения *F* (г);
2. Строили зависимости силы от времени, наблюдая, что они адекватно аппроксимируются уравнением вида

$$y = -a \cdot \ln(x) + b.$$

3. Далее по формуле (3) рассчитывали значения напряжения сопротивления структуры и строили линейные зависимости σ (Па) от ln *t*. Было установлено, что анализ экспериментальных зависимостей вида:

$$\sigma = -k \cdot \ln t + \sigma_т, \quad (4)$$

позволяет определить важные характеристики упруго-пластичного материала. Так, свободный член ($\sigma_т$) показывает предел текучести (точка пересечения с осью ординат ($t = 1$ с, $\ln t = 0$). Скорость релаксации напряжений в массе равна коэффициенту *k*, отрицательное значение указывает, что напряжение в процессе измерения снижается.

4. Для расчета периода полурелаксации $t_{0,5}$, времени за которое напряжение σ снижалось в 2 раза использовали уравнение (4): $0{,}5\sigma = \sigma_т/2$, тогда $\ln t = \sigma_т/2k$, время (*t*) в секундах получали посредством расчета антилогарифма [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного эксперимента по изучению реологических свойств разработанных мягких лекарственных форм на различных основах-носителях представлены на рисунке 2.

В период разрушения структурированных систем (восходящая кривая) при помощи нарастающей скорости вращения внутреннего цилиндра происходит разжижение системы (уменьшение их вязкости), которое никогда не доходит до конца, так как некоторая доля связей обратимо восстанавливается даже при больших скоростях. Нисходящая кривая отражает способность системы к восстановлению при постепенном уменьшении скорости сдвига. Площадь, заключенная между восходящей и нисходящей кривой, называется петлей гистерезиса. По площади петли гистерезиса можно судить о механической устойчивости структурированных систем: чем она меньше, тем более механически устойчива система [26].

Таким образом, из исследуемых образцов наибольшей механической устойчивостью обладает образец № 1 (гель на основе альгината) и образец № 3 (крем). Наличие восходящих и нисходящих кривых петли гистерезиса указывает на то, что исследуемые образцы обладают тиксотропными свойствами. У образцов № 1 и 2 восходящая и нисходящая кривые течения накладываются друг на друга. Это

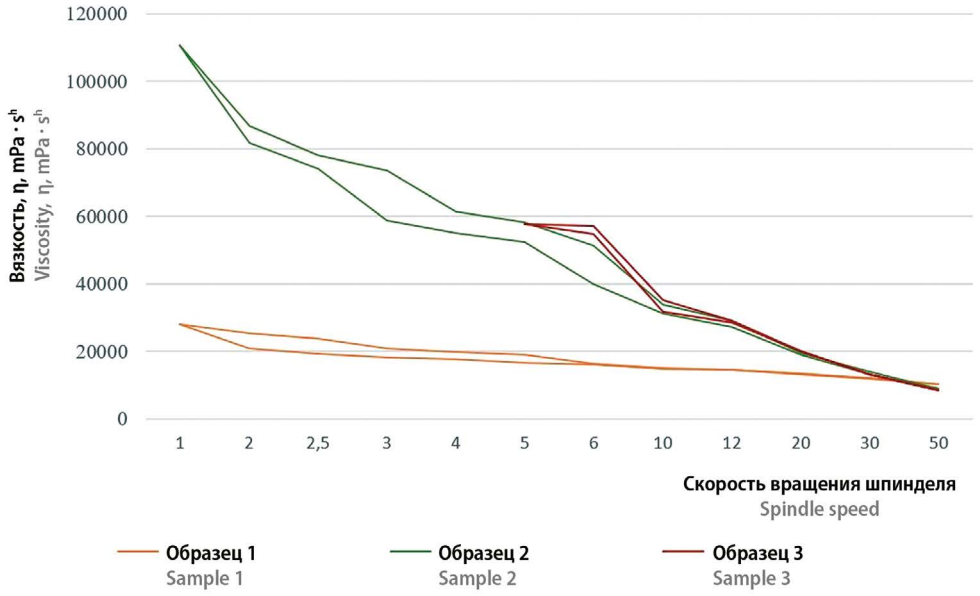

Рисунок 2. Петли гистерезиса изучаемых образцов, построенные при помощи вискозиметра

Figure 2. Hysteresis loops of the studied samples, constructed using a viscometer

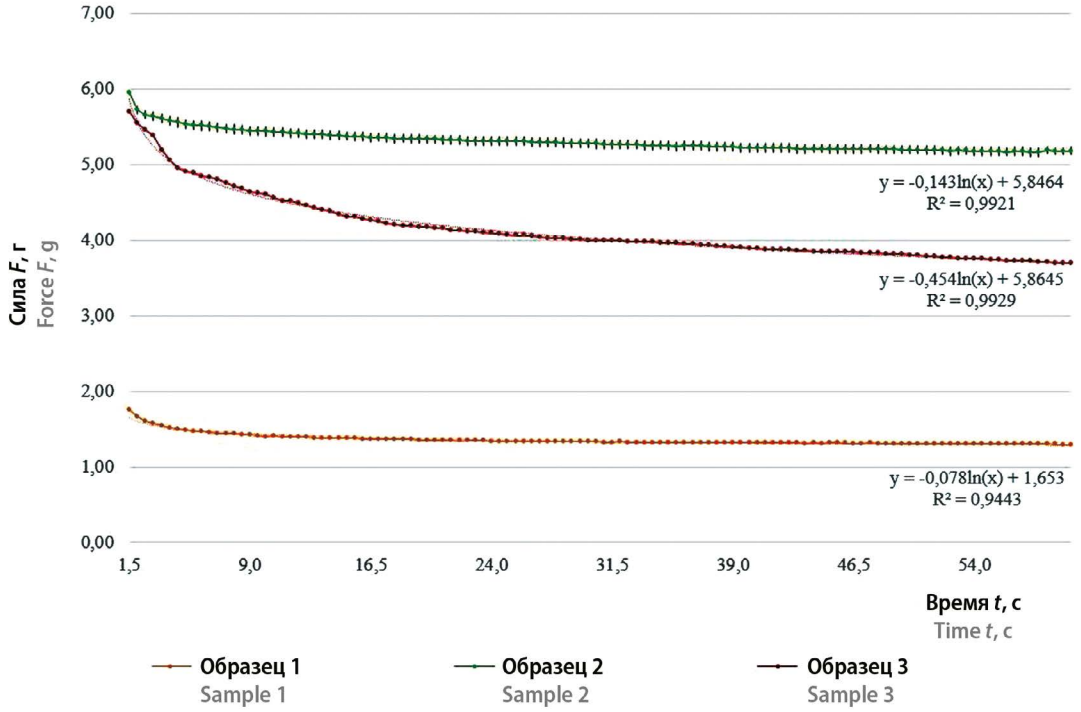

Рисунок 3. Изменение показания весов с момента погружения тестера в опытные образцы мягких лекарственных форм. По оси ординат – сила сопротивления (показания весов в г); по оси абсцисс – время в секундах

Figure 3. Change in the reading of the scales from the moment the tester is immersed in prototypes of soft dosage forms. On the y-axis – the resistance force (weight readings in g); along the abscissa – time in seconds

явление характерно для всех гелей и является их особенностью [26].

Данные исследования позволяют прогнозировать поведение исследуемых образцов после их приготовления в промышленных условиях на стадии фасовки в тубы, где они поддаются механическому воздействию при транспортировании и дозированию на высокопроизводительных тубонаполнительных аппаратах [26].

Определение структурно-механических свойств испытуемых образцов было выполнено на экспериментальном приборе в трех повторностях. На рисунке 3 приведены зависимости силы (показаний весов) от времени.

Как видно из рисунка 3, зависимости силы от времени адекватно аппроксимируются уравнением вида $y = -a \cdot \ln(x) + b$. Коэффициент a, отражающий скорость процесса, имеет знак «–», что указывает на снижение сопротивления в массе упруго-пластичного материала вследствии релаксации.

Для дальнейшего анализа и оценки результатов зависимости приведены к линейному виду и вместо показания весов отражены напряжения без вклада архимедовой силы (рисунок 4).

Из рисунка 4 следует, что релаксация структуры упруго-пластичного материала после деформации, вызванной введением штока тестера, происходит по логарифмическому закону. В состоянии покоя до введения штока тестера в материал структура не нарушена и масса образцов имеет максимальную густоту, то есть статическую вязкость. При введении штока тестера, то есть приложении напряжения, в массе происходит пластическая деформация, принудительное течение – напряжение в момент введения штока тестера отражает предел текучести. Далее при погруженном штоке тестера происходит тиксотропное восстановление разрушенных структурных связей. Такая закономерность в динамике сопротивления структуры наблюдается для структурированных (неньютоновских) жидкостей. Таким образом, данный тест позволяет сразу отличить структурированную систему от ньютоновской жидкости [3].

Величина предела текучести, измеряемая на данном приборе, может рассматриваться как статическая, или структурная, вязкость, в отличие от динамической вязкости, которая проявляется как трение движущихся слоев жидкости и измеряется на вискозиметрах с движущимися измерительными элементами [3].

Статистическая ошибка среднего из 3 измерений для образцов № 1, 2 и 3 составляет около 1, 2 и 1 % соответственно.

Свободный член линейного уравнения регрессии вида $\sigma = к \cdot \ln t + \sigma_т$ показывает предел текучести упруго-пластичного материала. Скорость релаксации напряжений в массе равна коэффициенту к, знак «–» указывает, что напряжение в процессе измерения

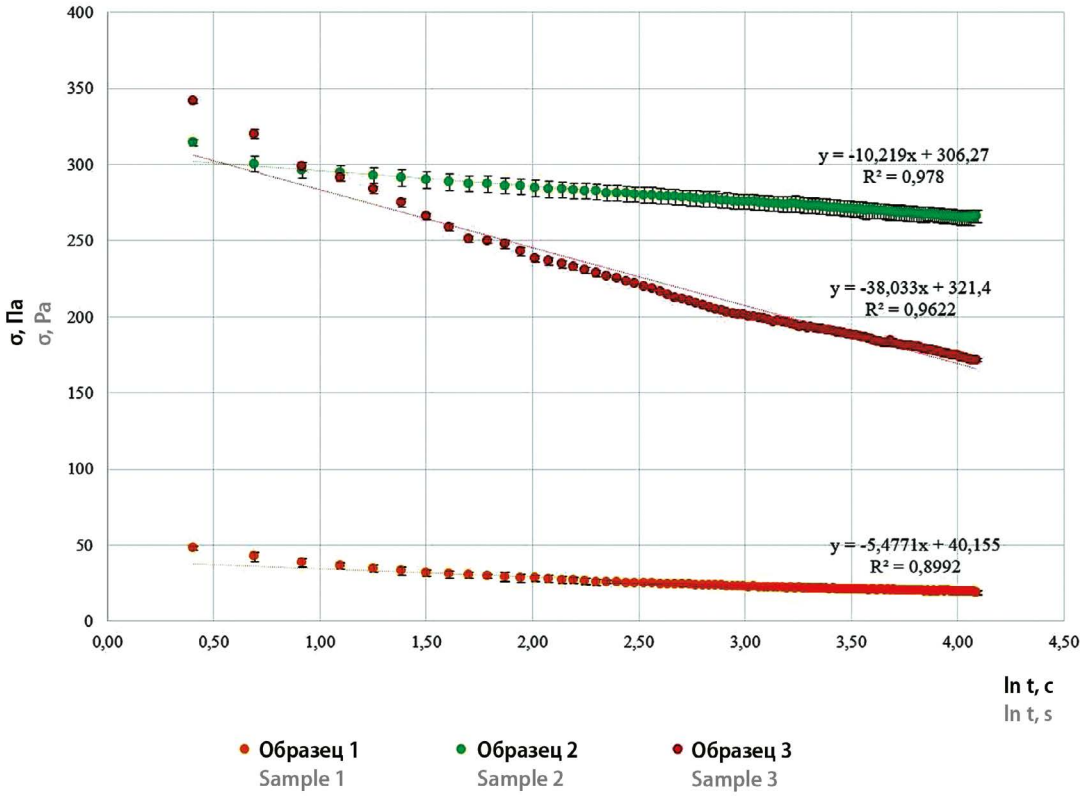

Рисунок 4. **Изменение напряжения опытных образцов с момента погружения тестера**

Figure 4. **Tension variation of studied samples after test-device introduction in the sample**

снижается. Как видно из таблицы 3, предел текучести, т. е. статическая вязкость мягкой лекарственной формы зависит от состава и возрастает в ряду: образец 1, образец 2, образец 3.

Рассчитанные ln $t_{0,5}$ характеризуют тиксотропное восстановление структуры после введения штока тестера, согласно полученным данным, предел текучести, то есть статическая вязкость составов, а также период полурелаксации зависят от природы и состава упруго-пластичного материала. Среди испытуемых составов, быстрее прочих восстанавливался образец 1, представляющий собой гель на основе альгината натрия, это может в дальнейшем использоваться для прогнозирования характера извлечения геля из тубы, а также распределения образца на коже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы реологические свойства трех экспериментальных образцов, изготовленных на разных основах-носителях. Для каждого образца были установлены пределы текучести, проанализированы их пластические и тиксотропные свойства. Показана необходимость проведения реологических исследований на стадии разработки лекарственных средств с целью прогнозирования и гарантирования качества

Таблица 3. **Структурно-механические свойства испытуемых составов**

Table 3. **Structural and mechanical properties of the tested compositions**

Испытуемый состав Test composition	**Уравнение регрессии** Regression Equation $\sigma = -k \cdot \ln t + \sigma_т$	**Коэффициент достоверности R^2** Confidence factor R^2	**$\sigma_т$, Па**	***k*, Па/ln *t***	**ln $t_{50\,\%}$ – время 50 % релаксации напряжений, с** ln $t_{50\,\%}$ – time of 50 % stress relaxation, s	**$t_{0,5}$ – время 50 % релаксации напряжений, с** $t_{0,5}$ – time of 50 % stress relaxation, s
Образец 1 Sample 1	$y_{ср.} = -5,477x + 40,155$	0,8992	40,155	–5,477	3,67	39,25
Образец 2 Sample 2	$y_{ср.} = -10,219 + 306,27$	0,978	306,27	–10,219	14,96	>870 часов >870 hours
Образец 3 Sample 3	$y_{ср.} = -38,033x + 321,4$	0,9622	321,4	–38,033	4,23	68,72

потребительских характеристик мягких лекарственных форм, а также установлена ее связь с технологией производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малкин А. Я., Исаев А. И. Реология: концепции, методы, приложения. СПб.: Профессия; 2010. 560 с.
2. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Барнолицкий Г. Г., Кречетов С. П. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. стоматологические гели. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):124–128.
3. Вайнштейн В. А. Исследование структурно-механических свойств мягких лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):70–78.
4. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Подколзин А. М., Кречетов С. П. Определение реологических оптимумов вагинальных гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(2):46–51.
5. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A., Solomennyy A., Vaschuk V., Davtian L., Goncharenko N., Sakhanda I., Naumova M. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developingthe Basics of Soft Medicinal Local Action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020;11(1):92–99.
6. Ivko T., Hrytsenko V., Kienko L., Bobrytska L., Kukhtenko H., Germanyuk T. Investigation of the rheological properties of ointment bases as a justification of the ointment composition for herpes treatment. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;18(5):628–636. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.93457.
7. Пальвинский А. Г., Бахрушина Е. О., Синицына А. А., Кондратьева В. М., Краснюк И. И. Изучение реологических свойств стоматологических гелей берберина на основе полоксамеров и производных целлюлозы. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2021;4:105–111.
8. Mustafa A., Eser A., Aksu A.C., Kiraz A., Tanyeri M., Erten A., Yalcin O. A micropillar-based microfluidic viscometer for Newtonian and nonNewtonian fluids. *Analytica Chimica Acta*. 2020;1135:107–115. DOI: 10.1016/j.aca.2020.07.039.
9. Liu N., Zhang D., Gao H., Hu Y., Duan L. RealTime Measurement of Drilling Fluid Rheological Properties: A Review. *Sensors (Basel)*. 2021;21(11):3592. DOI: 10.3390/s21113592.
10. Морозов Ю. А., Макиева М. С., Морозова Е. В., Олисаев Э. Г. Изучение реологических свойств геля с лимонника китайского семян CO_2-экстрактом. *Актуальные проблемы медицины*. 2016;19(240):169–175.
11. Yunuskhodjayev A. N., Iskandarova S. F., Abdukhalilova N. S., Umarova S. Z. Study of the rheological properties of soft drug forms based on dry extracts of Curcuma longa L., and Ferula asafetida L. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020;7(3):3345–3361.
12. Kelly A. L., Gough T., Isreb M., Dhumal R., Jones J. W., Nicholson S., Dennis A. B., Paradkar A. In-process rheometry as a PAT tool for hot melt extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018;44:670–676. DOI: 10.1080/03639045.2017.1408641.
13. Гладышев В. В., Кучина Л. К., Бурлака Б. С., Бирюк И. А. Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2013;1(11):69–72.
14. Романина Д. М., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Изучение реологических свойств мягкой лекарственной формы празиквантела для наружного применения. *Фармацевтический журнал*. 2016;1: 39–44.
15. Жамали К., Гладышев В. В., Лисянская А. П. Изучение структурно-механических свойств мазей с аминексилом. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2018;11(28):270–275.
16. Simões A., Miranda M., Cardoso C., Veiga F., Vitorino C. Rheology by Design: A Regulatory Tutorial for Analytical Method Validation. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):820. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090820.
17. Pleguezuelos-Villa M., Merino-Sanjuán M., Hernández Mª J., Nácher A., Peris D., Hidalgo I., Soler L., Sallan M., Merino V. Relationship between rheological properties, in vitro release and in vivo equivalency of topical formulations of diclofenac. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;572:118755. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118755.
18. Быковского С. Н., Василенко И. А., Деминой Н. Б., Шохина И. Е., Новожилова О. В., Мешковского А. П., Спицкого О. Р., ред. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Перо; 2015. 472 с.
19. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Кречетов С. П. Изучение влияния состава комбинированной матрицы на реологические характеристики экспериментальных образцов пероральных гелей нимесулида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(4):98–104.
20. Gupta S., Wang W. S., Vanapalli S. A. Microfluidic viscometers for shear rheology of complex fluids and biofluids. *Biomicrofluidics*. 2016;10(4):043402. DOI: 10.1063/1.4955123.
21. Sun Y., Perez A. F., Cardoza I. L., Baluyot-Reyes N., Ba Y. Mucoadhesive and rheological studies on the Co-Hydrogel systems of Poly(Ethylene Glycol) Copolymers with Fluoroalkyl and Poly(Acrylic Acid). *Polymers (Basel)*. 2021;13(12):1956. DOI: 10.3390/polym13121956.
22. Локарев А. В., Огай М. А., Сливкин А. И., Беленова А. С. Разработка и реологические исследования мазей с комплексным экстрактом из ЛРС. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2019;2:92–101.
23. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Мягкая лекарственная форма с наночастицами для остановки кровотечения: обоснование состава и технология получения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2):48–54. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-48-54.
24. Kolpakova O. A., Kuchrenko N. V., Kukhtenko H. P. Research of rheological properties of ointment with water- soluble protein-polysaccharide complex of oyster mushroom. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;11(5):1880–1883.
25. Kamal N. S., Krishnaiah Y. S. R., Xu X., Zidan A. S., Raney S., Cruz C. N., Ashraf M. Identification of critical formulation parameters affecting the in vitro release, permeation, and rheological properties of the acyclovir topical cream. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;590:119914. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119914.
26. Кухтенко Г. П., Кухтенко А. С., Капсалямова Э. Н., Аюпова Р. Б., Сакипова З. Б. Реологические исследования мягких лекарственных средств. *Медицина*. 2014;1:6–9.

REFERENCES

1. Malkin A. Ya., Isaev A. I. Rheology: concepts, methods, applications. St. Petersburg: Profession; 2010. 560 p. (In Russ.)
2. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Barnolitskiy G. G., Krechetov S. P. Justification of the rheological optimum in the development of semisolid forms. dental gels. *Drug development & registration*. 2017;(2):124–128. (In Russ.)
3. Vainshtein V. A. Determination of structural-mechanical properties of soft drugs. *Drug development & registration*. 2017;(3):70–78. (In Russ.)
4. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Podkolzin A. M., Krechetov S. P. The determination of rheological optimum of vaginal gels. *Drug development & registration*. 2018;(2):46–51. (In Russ.)
5. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A., Solomennyy A., Vaschuk V., Davtian L., Goncharenko N., Sakhanda I., Naumova M. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developingthe Basics of Soft Medicinal Local Action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020;11(1):92–99.
6. Ivko T., Hrytsenko V., Kienko L., Bobrytska L., Kukhtenko H., Germanyuk T. Investigation of the rheological properties of ointment bases as a justification of the ointment composition for herpes treatment. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;18(5):628–636. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.93457.
7. Palvinsky A. G., Bakhrushina E. O., Sinitsyna A. A., Kondratyeva V. M., Krasnyuk I. I. Study of the rheological properties of berberin dental gels based on poloxamers and cellulose derivatives. *Bulletin of Voronezh State University, Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2021;4:105–111. (In Russ.)
8. Mustafa A., Eser A., Aksu A.C., Kiraz A., Tanyeri M., Erten A., Yalcin O. A micropillar-based microfluidic viscometer for Newtonian and nonNewtonian fluids. *Analytica Chimica Acta*. 2020;1135:107–115. DOI: 10.1016/j.aca.2020.07.039.

9. Liu N., Zhang D., Gao H., Hu Y., Duan L. RealTime Measurement of Drilling Fluid Rheological Properties: A Review. *Sensors (Basel)*. 2021;21(11):3592. DOI: 10.3390/s21113592.
10. Morozov Yu. A., Makieva M. S., Morozova E. V., Olisaev E. G., Izuchenie reologicheskikh svoistv gelya s limonnika kitaiskogo semyan CO2- ekstraktom. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2016;19(240):169–175. (In Russ.)
11. Yunuskhodjayev A. N., Iskandarova S. F., Abdukhalilova N. S., Umarova S. Z. Study of the rheological properties of soft drug forms based on dry extracts of Curcuma longa L., and Ferula asafetida L. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020;7(3):3345–3361.
12. Kelly A. L., Gough T., Isreb M., Dhumal R., Jones J. W., Nicholson S., Dennis A. B., Paradkar A. In-process rheometry as a PAT tool for hot melt extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018;44(4):670–676. DOI: 10.1080/03639045.2017.1408641.
13. Gladyshev V. V., Kuchina L. K., Burlaka B. S., Biryuk I. A. Research of rheological properties of diltiazem soft nasal dosage form. *Topical issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 2013;1(11):69–72. (In Russ.)
14. Romanina D. M., Gladishev V. V, Burlaka B. S. Study of the rheological properties of the soft dosage form of praziquantel for external use. *Pharmaceutical Journal*. 2016;1: 39–44. (In Russ.)
15. Zhamali K., Gladyshev V. V., Lisyanskaya A. P. Study of structural and mechanical properties of aminexyl ointments. *Topical issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 2018;11(28):270–275. (In Russ.)
16. Simões A., Miranda M., Cardoso C., Veiga F., Vitorino C. Rheology by Design: A Regulatory Tutorial for Analytical Method Validation. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):820. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090820.
17. Pleguezuelos-Villa M., Merino-Sanjuán M., Hernández Mª J., Nácher A., Peris D., Hidalgo I., Soler L., Sallan M., Merino V. Relationship between rheological properties, in vitro release and in vivo equivalency of topical formulations of diclofenac. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;572:118755. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118755.
18. Bykovsky S. N., Vasilenko I. A., Demina N. B., Shokhina I. E., Novozhilova O. V., Meshkovsky A. P., Spitsky O. R., editors. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. Scientific and practical guidance for the pharmaceutical industry. Moscow: Pero; 2015. 472 p. (In Russ.)
19. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Krechetov S. P. Study of the matrix structure influence on the rheological characteristics of nimesulide oral gel experimental samples. *Drug development & registration*. 2016;(4):98–104. (In Russ.)
20. Gupta S., Wang W. S., Vanapalli S. A. Microfluidic viscometers for shear rheology of complex fluids and biofluids. *Biomicrofluidics*. 2016;10(4):043402. DOI: 10.1063/1.4955123.
21. Sun Y., Perez A. F., Cardoza I. L., Baluyot-Reyes N., Ba Y. Mucoadhesive and rheological studies on the Co-Hydrogel systems of Poly(Ethylene Glycol) Copolymers with Fluoroalkyl and Poly(Acrylic Acid). *Polymers (Basel)*. 2021;13(12):1956. DOI: 10.3390/polym13121956.
22. Lokarev A. V, Ogai M. A, Slivkin A. I, Belenova A. S. Development and rheological studies of ointments with complex extract from LRS. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2019;2:92–101. (In Russ.)
23. Barsukova Yu. N., Melnikova O. A. Soft Medical Form with Nanoparticles to Stop Bleeding: Substantiation of Composition and Technology of Obtaining. *Drug development & registration*. 2019;8(2):48–54. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-48-54.
24. Kolpakova O. A., Kuchrenko N. V., Kukhtenko H. P. Research of rheological properties of ointment with water- soluble protein-polysaccharide complex of oyster mushroom. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;11(5):1880–1883.
25. Kamal N. S., Krishnaiah Y. S. R., Xu X., Zidan A. S., Raney S., Cruz C. N., Ashraf M. Identification of critical formulation parameters affecting the in vitro release, permeation, and rheological properties of the acyclovir topical cream. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;590:119914. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119914.
26. Kukhtenko G. P., Kukhtenko A. S., Kapsalyamova E. N., Ayupova R. B, Sakipova Z. B. Rheological studies of soft drugs. *Medicine*. 2014;1: 6–9. (In Russ.)