Мягкая лекарственная форма с наночастицами для остановки кровотечения: обоснование состава и технология получения

Ю. Н. Барсукова^{1*}, О. А. Мельникова¹

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

*Контактное лицо: Барсукова Юлия Н. E-mail: iulija.barsukowa@yandex.ru, newfarmacia@mail.ru

Статья получена: 28.01.2019. Статья принята к печати: 22.04.2019

Резюме

Введение. В связи с ростом общехирургических заболеваний, лечение и остановка кровотечений является важной проблемой медицины и фармации. Имеющийся ассортимент гемостатиков не всегда соответствует потребностям медицинской практики и не обеспечивает широту выбора лекарственных средств. Учитывая большую потребность в лекарственных препаратах для остановки кровотечений, их разработка является актуальной задачей для современной фармацевтической промышленности. Одним из перспективных направлений является разработка гемостатической мази. Мягкие лекарственные формы с оптимальными реологическими показателями характеризуются хорошей степенью намазываемости и легкой экструзией из туб. В настоящей работе предложен состав и технология получения гемостатической мази с наноконпонентом.

Цель. Обоснование оптимального состава путем изучения реологических показателей и разработка технологии получения мази с наночастицами для остановки кровотечений.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила фармацевтическая субстанция кислота аминкапроновая (ФС.2.1.0001.15), железа III хлорид (ГОСТ 4147-74), наночастицы оксида железа (ГОСТ Р 57909-2017). Наночастицы, используемые в данной работе, получены левитационно-струйным методом в среде газа-носителя. В работе использованы технологические и физико-химические методы исследований. Методически подробно охарактеризован метод ротационной вискозиметрии на приборе вискотестер Haake VT550. Статистическую обработку результатов проводили по методикам ГФ XIV с использованием стандартных компьютерных программ.

Результаты и обсуждение. В результате проведения исследования установлено, что вязкость исследуемых образцов мази постепенно уменьшалась с увеличением скорости сдвига, но имела нелинейный характер. Данная зависимость характерна для систем с пластическим типом течения и характеризует исследуемые образцы как структурированную дисперсную систему. Также установлено, что образцы мазей с наночастицами обладали тиксотропными свойствами. Это, в свою очередь, служит показателем хорошей намазываемости и экструзии из туб.

Заключение. Предложена технология получения и спроектирована технологическая схема производства гемостатической мази с наночастицами.

Ключевые слова: гемостатик, реологические показатели, вязкость, наночастицы, предел текучести, технология получения.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: 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.

Soft Medical Form with Nanoparticles to Stop Bleeding: Substantiation of Composition and Technology of Obtaining

Yu. N. Barsukova^{1*}, O. A. Melnikova¹

1 – Urals State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia

*Corresponding author: Yuliya N. Barsukova. E-mail: iulija.barsukowa@yandex.ru, newfarmacia@mail.ru

Received: 28.01.2019. Accepted: 22.04.2019

Abstract

Introduction. Due to the growth of general surgical diseases, the treatment and cessation of bleeding is an important problem of medicine and pharmacy. The existing range of hemostatics does not always meet the needs of medical practice and does not provide a wide choice of drugs. Given the great need for drugs to stop bleeding, their development is an urgent task for the modern pharmaceutical industry. One of the promising areas of the creation of dosage forms is the development of hemostatic ointment. Soft dosage forms with optimal rheological characteristics are characterized by a good degree of spreading and easy extrusion of tubes. In the present work, the composition and technology of hemostatic ointment with a nanocomponent was proposed.

Aim. Justification of the optimal composition by studying the rheological parameters and the development of technology for producing a soft dosage form with nanoparticles to stop bleeding.

Materials and methods. The pharmaceutical substance was aminocaproic acid (FS.2.1.0001.15), iron III chloride (GOST 4147-74), iron oxide nanoparticles (GOST R 57909-2017). The nanoparticles used in this work were obtained by a levitation jet method in a carrier gas medium. The work used technological, physical and chemical research methods. The method of rotational viscometry on the instrument Haake VT550 viscometer is described methodically in detail. Statistical processing of the results was carried out according to the GF XIV methods using standard computer programs.

Results and discussion. As a result of the study, it was found that the viscosity of the ointment samples studied gradually decreased with an increase in shear rate, but was non-linear. This dependence is characteristic of systems with a plastic type of flow and characterizes the samples under study as a structured dispersed system. It was also found that the samples of the soft dosage form had thixotropic properties. This in turn serves as an indicator of good lubrication and extrusion of tubes.

Conclusion. A production technology has been proposed and a technological scheme for the production of a hemostatic soft dosage form with nanoparticles has been designed.

Keywords: hemostatic, rheological indices, viscosity, nanoparticles, fluidity limit, production technology.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: 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.

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение является угрожающим и опасным спутником многих ранений, повреждений и операционных вмешательств. В связи с ростом общехирургических заболеваний, лечение и остановка кровотечений является важной проблемой медицины и фармации. Имеющийся ассортимент гемостатических лекарственных средств не всегда соответствует потребностям медицинской практики и не обеспечивает широту выбора [1]. Учитывая небольшую долю существующих в настоящее время гемостатических лекарственных средств в виде мягких лекарственных форм, разработка мази для остановки кровотечений является актуальной задачей современной фармацевтической промышленности.

Реологические параметры оказывают непосредственное влияние на качество, стабильность готовой лекарственной формы, высвобождение лекарственных веществ из мазевой основы, удобство и легкость нанесения, фасуемость и экструзию из туб [2]. Процесс нанесения и распределения мази на поверхности кожных покровов схож с процессом, происходящим во время сдвига вязкопластичного материала в ротационном вискозиметре, а затраченное усилие – напряжению сдвига, характеризующему сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости. Поэтому важной задачей становится разработка мягкой лекарственной формы с оптимальными реологическими показателями, поскольку они объективно характеризуют качество и свойства лекарственных средств [3].

В рамках поставленной задачи нами был разработан состав гемостатического средства, включающий хлорид железа (III), аминокaproновую кислоту и наночастицы оксида железа (Fe_2O_3). При создании гемостатической мази принималось во внимание, что железо является действующим веществом многих известных лекарственных препаратов, входит в состав гемоглобина, миоглобина крови, а также ферментов организма. Аминокaproновая кислота по механизму действия относится к ингибиторам активаторов профибринолизина и тормозит его превращение в фибринолизин. Стимулирует образование тромбоцитов, sensibilизирует тромбоцитарные рецепторы к тромбину, тромбосану A_2 и другим эндогенным агрегантам [4]. Наночастицы оказывают антисептическое действие, улучшают проникновение действующих веществ в очаг кровотечения и пролонгирование эффекта [5]. В качестве водорастворимой основы использовали смесь полиэтиленгликолей (ПЭГ) с молекулярными массами 400 и 1000. Данная основа демонстрирует хорошую биосовместимость, биоразлагаемость и гидрофильность.

Целью исследования являлось обоснование состава путем изучения реологических показателей и разработка технологии получения мази с наночастицами для остановки кровотечений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступало гемостатическое средство следующего состава (таблица 1):

Таблица 1. Состав гемостатического средства

Table 1. The composition of the hemostatic agent

Ингредиент	Нормативная документация	Масса, г
Кислота Аминокaproновая	ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд. ГОСТ 7850-2013	5,0
Железа III хлорид	ТУ 2152-003-68879995-2014 ГОСТ 4147-74	2,0
Полиэтиленгликоль-400	ТУ 2481-008-71150986-2006	74,4
Полиэтиленгликоль-1000	ТУ 2481-008-71150986-2006	18,6
Наночастицы Fe_2O_3	ГОСТ Р 57909-2017	0,01–1,0

Оборудование: Ротационный вискозиметр HAAKE Viscotester 550 (вискотестер VT 550) (фирма HAAKE, Германия), диапазон вязкости $1\text{--}10^9$ мПа · с., весы аналитические CE224-C (Сартогосм, Россия) ГОСТ Р 53228, обеспечивающие точность однократного взвешивания с пределами допускаемой абсолютной погрешности не более $\pm 0,5$ мг, генератор ультразвуковой типа УЗГ-10, общей мощностью 10 кВт (Ультразвук-Резонанс, Россия), мешалка магнитная IKA C-MAG HS 7 с подогревом (фирма IKA, Германия), просвечивающий электронный микроскоп CM30 Philips CM30 (Нидерланды).

Реактивы:

Кислота Аминокaproновая (х.ч., ООО «Полисинтез», Россия), ГОСТ 7850-2013.

Хлорид железа III 6-вод. (х.ч., ОАО «Бром», Россия), ГОСТ 4147-74.

Вода очищенная, ФС.2.2.0020.15.

ПЭГ-400, ТУ 2481-008-71150986-2006.

ПЭГ-1000, ТУ 2481-008-71150986-2006.

Обработка данных производилась программным обеспечением, результаты представляются в виде графиков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реологические свойства были изучены для мази, которая включала в свой состав кислоту аминокaproновую, железа III хлорид, ПЭГ-400, ПЭГ-1000, наночастицы Fe_2O_3 . Для данного исследования было изучено 4 модельных образца мазей с различным содержанием наночастиц оксида железа: 0,01%, 0,10%, 1,00% и контрольный образец. В качестве контрольного образца выступала мазь без добавления наночастиц.

Реологические исследования экспериментальных образцов проводили при комнатной температуре с помощью ротационного вискозиметра Вискотестер Haake VT550. Образец в количестве 10,0 мл помещали в камеру, затем опускали шпindel, который приводили во вращение. Измерения вязкости η (Па · с), напряжения сдвига τ (Па), скорости сдвига $\dot{\gamma}$ (c^{-1}) проводили путем увеличения числа оборотов шпинделя от 20

до 100 об/мин, достигая постоянных показателей при максимальном вращении и последующего уменьшения скорости вращения шпинделя. Встроенный микропроцессор на основе регистрируемых значений скорости вращения, крутящего момента и известной геометрии измерительной системы (системный фактор) рассчитывал вязкость в Па · с, скорость сдвига в с⁻¹ и касательное напряжение в Па.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение значения вязкости гемостатической мази

Известно, что большинство мазей и гелей под влиянием механических сил ведут себя как упругие тела, обладающие обратимой деформацией. При этом с изменением условий, в т.ч. деформирующей силы (напряжения сдвига), скорости течения (градиента скорости сдвига), температуры, степени гомогенизации и других переменных факторов, изменяется и вязкость мазей в довольно широких пределах [6].

Эффективную вязкость [7] рассчитывали по формуле:

$$\eta = \frac{R}{D_r}, \quad (1)$$

где η – эффективная вязкость, Па · с; R – касательное напряжение сдвига, Па; D_r – скорость сдвига, с⁻¹.

По рассчитанным значениям для каждого образца мази строили графики зависимости средних значений касательного напряжения сдвига и эффективной вязкости от градиента приложенной скорости, по которым судили о типе течения системы (таблица 2, рисунок 1).

Проведенные исследования зависимости величин эффективной вязкости от скорости сдвига образ-

цов показали, что вязкость резко падает с возрастанием скорости сдвига, то есть наблюдается обратно пропорциональная зависимость значений эффективной вязкости от значений скорости сдвига во всем интервале скоростей (0–300 с⁻¹).

Таблица 2. Фрагмент данных «Зависимость значений эффективной вязкости от скорости сдвига»

Table 2. Data fragment «The dependence of the effective viscosity values on the shear rate»

Скорость сдвига (1/с)	Значение эффективной вязкости (Па·с)			
	Образец 1 (0,01%*)	Образец 2 (0,10%)	Образец 3 (1,00%)	Контрольный образец
23,74	12,89	8,096	2,567	9,907
34,06	9,445	6,094	2,201	7,613
44,51	7,770	4,908	2,033	6,369
54,70	6,484	4,284	1,837	5,584
86,44	4,754	3,227	1,419	4,196
91,60	4,539	3,079	1,359	3,994
102,20	4,224	2,861	1,305	3,721
124,50	3,728	2,551	1,166	3,222
130,20	3,604	2,471	1,152	3,157
135,60	3,446	2,411	1,139	3,115
140,80	3,378	2,395	1,118	3,024
161,10	3,123	2,248	1,039	2,815
196,90	2,710	2,121	0,959	2,473
201,90	2,654	2,103	0,953	2,452
238,00	2,376	1,895	0,902	2,261
258,70	2,321	1,807	0,875	2,142
274,30	2,287	1,741	0,859	2,043
279,30	2,266	1,749	0,853	2,014
295,10	2,177	1,688	0,841	1,995
300,10	2,171	1,677	0,841	1,942

Примечание: * – указана концентрация наночастиц Fe₂O₃.

Note: * – the concentration of Fe₂O₃ nanoparticles is indicated.

Для образца № 1 (концентрация наночастиц 0,01%) и для образца № 2 (концентрация наночастиц 0,1%) вязкость резко падает в диапазоне скорости сдвига 30–100 с⁻¹, а для образца № 3 (концентрация наночастиц 1,0%) кривая вязкости почти параллельна базовой кривой, что свидетельствует о незначительном изменении показателя нелинейности. Для контрольного образца гемостатической мази кривая вязкости (базовая кривая) находится между кривыми образцов № 1 и 2. Можно сделать вывод, что системы с наночастицами с концентрацией 0,01 и 0,1% обладают лучшими вязкотекучими свойствами, это обусловлено деформационным поведением и способностью к восстановлению деформации.

Коэффициент вязкости мази с максимальной концентрацией наночастиц (1,0%) меняется с ростом скорости сдвига незначительно, т. е. для данного образца

Рисунок 1. Кривые вязкости образцов гемостатической мази

Figure 1. Viscosity curves for hemostatic ointment samples

характерен ньютоновский характер течения. Реология таких систем описывается линейной функцией, что говорит о том, что исследуемый образец имеет недостаточные вязкопластичные свойства для равномерного извлечения из упаковки. Остальные образцы мази с низкими концентрациями наночастиц (0,01 и 0,1%) имели характер подобно неньютоновской жидкости. Установлено, что их реология описывается степенной моделью. Реологическое уравнение степенного закона описывается формулой:

$$\tau = K\dot{\gamma}^n, \quad (2)$$

где τ – напряжение сдвига; K – коэффициент консистенции; $\dot{\gamma}$ – скорость сдвига; n – показатель степенной зависимости (показатель нелинейности).

Значение показателя n указывает на степень неньютоновского поведения жидкости в данном диапазоне скоростей сдвига. Чем меньше n , тем больше истончается жидкость под воздействием сдвига в данном диапазоне скоростей сдвига и тем менее нелинейным является график зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига. Для мазей с низкими концентрациями наночастиц (0,01 и 0,1%) характерно вязкопластичное течение. Для всех систем существует ярко выраженный предел текучести, который соответствует 300 с^{-1} скорости сдвига.

Таким образом, установлено, что при изменении концентрации наночастиц в лекарственной форме может меняться реологическая модель. Из анализа полученных данных установлено, что добавление наночастиц существенно влияет на реологические характеристики мази.

Определение тиксотропных свойств. Построение реограмм течения

С целью изучения прочности структуры мази и определения наличия тиксотропных свойств построена тиксотропная система исследуемой основы, показывающая зависимость напряжения сдвига τ (Па) от скорости сдвига D_r (с^{-1}). Данное свойство позволяет оценить возможность мази к восстановлению структуры, что является важным при производстве и позволяет выдерживать механическое напряжение в процессе гомогенизации. Последовательность изучения тиксотропности состояла из следующих этапов: определение напряжения сдвига при минимальной скорости сдвига, что соответствует состоянию покоя; разрушение структуры образца при максимальной скорости сдвига; определение напряжения сдвига при минимальной скорости сдвига после разрушения структуры.

При исследовании графиков зависимости скорости сдвига от напряжения (рисунок 2) сдвига установлено, что реограммы течения образцов № 1 и 2 име-

Рисунок 2. Реограмма течения образца гемостатической мази № 1

Figure 2. Rheogram of sample hemostatic ointment flow № 1

ют нелинейный характер, что свидетельствует о тиксотропных свойствах системы.

Полученные кривые образцов мази № 1 и 2 (реограммы течения) имеют нелинейный характер и описываются восходящей и нисходящей кривыми, образуя так называемую «петлю гистерезиса». Восходящая кривая показывает разрушение и устойчивость системы к приложенным нагрузкам. Мазь сохраняет остаточную деформацию после разрушения структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Нисходящая кривая показывает восстановление структуры образца при уменьшении воздействия [8]. На основании данного свойства можно предполагать хорошую намазываемость и способность выдавливаться из туб.

При проведении реологических исследований особый интерес представляет изменение структурно-механических свойств мазевых основ в диапазоне скоростей сдвига $3,0\text{--}5,4 \text{ с}^{-1}$, соответствующих скорости движения ладони при распределении мази по поверхности кожных покровов. Широкая петля гистерезиса может свидетельствовать о том, что лекарственная форма обладает хорошей разжижаемостью при деформации и в последующем будет обладать легкостью нанесения при втирании. По формуле 3 были рассчитаны коэффициенты динамического разжижения образцов (K_d).

$$K_d = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100, \quad (3)$$

где K_d – коэффициент динамического разжижения при $D_r=3,0\text{--}5,4 \text{ с}^{-1}$, %; $\eta_{3,0}$ – эффективная вязкость при $D_r=3,0 \text{ с}^{-1}$, Па · с; $\eta_{5,4}$ – эффективная вязкость при $D_r=5,4 \text{ с}^{-1}$, Па · с.

Рассчитанные коэффициенты динамического разжижения $K_{д1}$, $K_{д2}$, $K_{д3}$ для образцов № 1, 2 и 3 составили соответственно 27,4, 21,54 и 11,7%. Это количественно подтверждает, то что при использовании образца мази № 1 (концентрация наночастиц 0,01%) будет более равномерное нанесение на поверхность кожи.

В соответствии с реограммой течения мази можно отнести к упруговязким лекарственным формам с преобладанием коагуляционных связей. Для таких систем характерно изменение формы, т. е. преобладание текучести над упруговязкими свойствами. Анализ реограмм течения показывает, что образцы мази № 1 и 2 обладают тиксотропными свойствами, что в свою очередь свидетельствует о мягкой консистенции. Таким образом, проведенные исследования показали, что образец № 1 (концентрация наночастиц Fe_2O_3 0,01%) характеризуется наилучшими реологическими свойствами.

Из проведенных исследований следует, что реологические свойства композиций с наночастицами зависят от нескольких факторов: характера основы, содержания действующих лекарственных веществ и наноконпонента. При изучении влияния концентрации наночастиц показано, что введение их в концентрации 1,00% и более ухудшает вязкотекучие свойства. Это в последующем может оказать неблагоприятные эффекты, связанные с качеством нанесения мази (удержание на поверхности и диффузии действующих веществ в поврежденной области). В тоже время образцы мази с небольшим содержанием наночастиц (с концентрацией 0,01–0,1%) вызывают особый интерес тем, что они характеризуются удовлетворительными структурно-механическими свойствами.

Разработка технологии изготовления мази с наночастицами для остановки кровотечений

На основании данных реологических исследований был выбран оптимальный состав и разработана технология мази для остановки кровотечений (таблица 3 и рисунок 3).

Таблица 3. Оптимальный состав гемостатической мази (на 100 г готового продукта)

Table 3. The optimal composition of hemostatic ointment (per 100 g of finished product)

Ингредиент	Нормативная документация	Масса, г
Кислота Аминокапроновая	ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд. ГОСТ 7850-2013	5,0
Железа III хлорид	ТУ 2152-003-68879995-2014 ГОСТ 4147-74	2,0
ПЭГ-400	ТУ 2481-008-71150986-2006	74,4
ПЭГ-1000	ТУ 2481-008-71150986-2006	18,6
Наночастицы Fe_2O_3	ГОСТ Р 57909-2017	0,01

Технология изготовления мази включала следующие этапы: вспомогательные работы (санитарная подготовка производства, подготовка вспомогательных материалов и оборудования, синтез наночастиц), стадии технологического процесса (приготовление основы, получение и гомогенизация мази, контроль качества) и заключительные операции (фасовка, упаковка, маркировка).

ВР 2. Подготовка вспомогательных материалов

ВР 2.2. Подготовка действующих веществ.

Отвешивали на аналитических весах 2,00 г субстанции хлорида железа (III) и 5,00 г аминокaproновой кислоты. Исходя из растворимости субстанций, входящих в состав фармацевтической композиции, к смеси добавляли 1,0 мл. воды очищенной, смесь тщательно перемешивали.

ВР 2.3. Синтез наночастиц железа.

Наночастицы могут быть получены различными методами [9], например, низкотемпературным восстановлением водородом и методом температурной конденсации по Гену-Миллеру.

Наночастицы Fe_2O_3 , используемые в данной работе, были получены левитационно-струйным методом в среде газа-носителя (методом газозафазного синтеза) в Институте физики металлов Уральского отделения Российской академии наук. Металл, в данном случае железо, разогревается высокочастотным магнитным полем до температуры 2100 °С, находясь в токе инертного газа-носителя, уносящего капли металла. При этом к газу-носителю дополнительно примешивается кислород [10]. По данным электронной микроскопии наночастицы имели сферическую форму и состояли из металлического сердечника и оксидной оболочки, полученной в результате контролируемого окисления при пассивации, и состоящей из магнетита Fe_2O_3 , эпитаксиально связанного с кристаллической решеткой сердечника. Средний размер частиц варьировался в зависимости от параметров процесса от 6 до 75 нм.

ТП 3. Приготовление мази

ТП 3.1. Диспергирование наночастиц в основе мази. На лабораторных весах отвешивали количество ПЭГ-400 – 74,4 г. Вносили необходимое количество наночастиц магнетита в раствор ПЭГ-400. Диспергировали смесь 3 раза по следующей схеме: в течение 30 секунд подвергали раствор ультразвуковой обработке, затем перерыв – 1 минута, при постоянном контроле экзотермического процесса (температура не должна превышать 40 °С). Более высокая температура может вызвать изменение физико-химических свойств наночастиц и изменение биологической активности препарата.

Рисунок 3. Технологическая схема производства гемостатической мази с наночастицами

Figure 3. Technological scheme of the production of hemostatic ointment with nanoparticles

ТП 3.2. Приготовление мазевой основы. На весах лабораторных отвешивали необходимые 18,6 г ПЭГ-1000. В емкость для плавления основы загружали отвешенное количество ПЭГ-1000, плавляли в течение 10 минут при температуре 65 ± 5 °C. Нагрев емкости осуществляли на бане водяной лабораторной с электрическим подогревом. Температуру в водяной бане контролировали термометром. Полноту плавления контролировали визуально по отсутствию нерасплавленных кусков.

ТП 3.3. Смешивание ПЭГ-400 и наночастиц магнетита с действующими веществами. К смеси ПЭГ-400 с наночастицами железа вносили раствор, содержащий аминокaproновую кислоту и хлорид железа (III). Перемешивали до однородной консистенции.

ТП 3.4. Получение и гомогенизация мази. Охлажденную основу до 40–45 °C смешивали со смесью действующих веществ и наночастиц магнетита. В целях лучшей степени гомогенизации смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут [11]. Контроль равномерного распределения действующих веществ в расплавленном концентрате осуществляли визуально по достижению однородной окраски основы.

Готовая лекарственная форма представляла собой густую, однородную массу от темно-коричневого до черного цвета со специфическим запахом. Упаковывали в алюминиевую тубу (ГОСТ 17768-90).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение статьи необходимо отметить:

1. Установлено уменьшение вязкости образцов мази при увеличении скорости сдвига. Данная зависимость характерна для систем с пластическим типом течения и характеризует исследуемые образцы как структурированную дисперсную систему.
2. Исследуемые образцы мази № 1 и 2 (концентрация наночастиц 0,01 и 0,1%) обладали удовлетворительной степенью намазываемости и экструзии из туб.
3. Рассчитанные коэффициенты динамического разжижения K_{d1} , K_{d2} , K_{d3} для образцов № 1, 2 и 3 составили соответственно 27,4, 21,54 и 11,7%, что количественно подтверждает более равномерное нанесение на кожу при применении образцов мазей № 1 и 2.
4. Лучшими реологическими свойствами обладал образец № 1 с концентрацией наночастиц 0,01%.
5. Предложена технология получения и технологическая схема производства гемостатической мази с наночастицами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация.* 2017; 1: 138–142.
2. Хаджиева З. Д., Зилфикаров И. Н., Теунова Е. А. Определение реологических показателей и создание технологической схе-

мы производства олеогеля. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2010; 22 (93): 58–65.

3. Jensen M. K., Rasmussen H. K., Skov A. L. et al. *Rheol. Acta.* 2011; 50: 729. <https://doi.org/10.1007/s00397-011-0552-3>.
4. Guinn L. & Doctor V. M. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2003; 28: 315. <https://doi.org/10.1007/BF03220185>.
5. Sanvicens N., Marco M. P. Multifunctional nanoparticles—properties and prospects for their use in human medicine. *Trends in biotechnology.* 2008; 26: 8. 433. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.04.005>.
6. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. М.: *Медицина.* 1980; 192.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. М., 2018; 1: 1004. Available at: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/
8. Brazdar L. Structural and rheological properties of collagen hydrogels containing tannic acid and chlorhexidine digluconate intended for topical applications. *Comptes Rendus Chimie.* 2015; 18(2): 9–16. DOI: 10.1016/crci.2014.07.007.
9. Tavakoli A., Sohrabi M., Kargari A. A review of methods for synthesis of nanostructured metals with emphasis on iron compounds. *Chemical Papers.* 2007; 61(3): 151–170. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0014-7>.
10. Tsurin V. A. et al. Synthesis, structure, and magnetic properties of iron and nickel nanoparticles encapsulated into carbon. *Physics of the Solid State.* 2014; 55(2): 287–301. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1063783414020309>.
11. Cavegn M. et al. Study of an ultrasound-based process analytical tool for homogenization of nanoparticulate pharmaceutical vehicles. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2011; 100(8): 3374–3385. DOI: 10.1002/jps.22538.

REFERENCES

1. Barsukova Yu. N., Melnikova O. A. The state of the pharmaceutical market for hemostatic drugs of the Russian Federation. *Bulletin of the Voronezh State University. Chemistry, biology, pharmacy;* 2017; 1: 138–142. (In Russ.).
2. Khadzheva Z. D., Zilfikarov I. N., Teunova E. A. Determination of rheological parameters and creation of a technological scheme for the production of oleogel. *Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2010; 22 (93): 58–65. (In Russ.).
3. Jensen M. K., Rasmussen H. K., Skov A. L. et al. *Rheol. Acta.* 2011; 50: 729. <https://doi.org/10.1007/s00397-011-0552-3>.
4. Guinn L. & Doctor V. M. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2003; 28: 315. <https://doi.org/10.1007/BF03220185>.
5. Sanvicens N., Marco M. P. Multifunctional nanoparticles—properties and prospects for their use in human medicine. *Trends in biotechnology.* 2008; 26: 8. 433. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.04.005>.
6. Tentsova A. I., Gretskey V. M. Modern aspects of research and production of ointments. M.: *Medicine.* 1980; 192. (In Russ.).
7. Russian Federation State Pharmacopoeia XIV ed. M., 2018; 1: 1004. Available at: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/ (in Russ.).
8. Brazdar L. Structural and rheological properties of collagen hydrogels containing tannic acid and chlorhexidine digluconate intended for topical applications. *Comptes Rendus Chimie.* 2015; 18(2): 9–16. DOI: 10.1016/crci.2014.07.007.
9. Tavakoli A., Sohrabi M., Kargari A. A review of methods for synthesis of nanostructured metals with emphasis on iron compounds. *Chemical Papers.* 2007; 61(3): 151–170. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0014-7>.
10. Tsurin V. A., et al. Synthesis, structure, and magnetic properties of iron and nickel nanoparticles encapsulated into carbon. *Physics of the Solid State.* 2014; 55(2): 287–301. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1063783414020309>.
11. Cavegn M. et al. Study of an ultrasound-based process analytical tool for homogenization of nanoparticulate pharmaceutical vehicles. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2011; 100(8): 3374–3385. DOI: 10.1002/jps.22538.