

Т. В. Романко<sup>1</sup>, Я. А. Костыро<sup>2</sup>, Е. Н. Гуменникова<sup>3</sup>, К. В. Алексеев<sup>4</sup>,  
В. Г. Романко<sup>5</sup>, Л. А. Грищенко<sup>2</sup>, Л. А. Еськова<sup>2</sup>, Л. А. Остроухова<sup>2</sup>,  
В. А. Бабкин<sup>2</sup>, Б. А. Трофимов<sup>2</sup>

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОРИГИНАЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ АРАБИНОГАЛАКТАНОМ

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, Россия;

<sup>2</sup> Учреждение Российской академии наук Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия; e-mail: yanakos@irioch.irk.ru;

<sup>3</sup> Управление Росздравнадзора по Иркутской области, Иркутск, Россия;

<sup>4</sup> Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия;

<sup>5</sup> Башкирский институт социальных технологий, Уфа, Россия.

Методом динамической реологии изучены реологические свойства оригинальной фармацевтической композиции наноструктурированной (ультрадисперсной) системы серебра, стабилизированной арабиногалактаном, в сравнении с официальным серебросодержащим препаратом “Дермазин”. Обнаружены существенные отличия в реопараметрах изучаемых мягких лекарственных форм, влияющие на их фиксацию на поверхности кожи, биодоступность действующих веществ, а также на технологию производства. Установлено, что оригинальная фармацевтическая композиция ультрадисперсной системы серебра, стабилизированной арабиногалактаном, является структурированной жидкостью с ярко выраженным неньютоновским характером течения, обладающей вязко-пластичными и тиксотропными свойствами, ее реологические параметры находятся в хорошем соответствии с требованиями технологического реологического оптимума экструзии для гидрофильных гелей.

**Ключевые слова:** нанокompозит серебра и арабиногалактана; реологические свойства; реологический оптимум экструзии для гидрофильных гелей.

Широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов обуславливает необходимость разработки и применения новых антисептических средств в гнойной хирургии и комбустиологии для подавления инфекции и стимуляции заживления ран. Серебросодержащие препараты в виде мягких лекарственных форм на сегодняшний день являются наиболее перспективными антимикробными, вирулицидными и ранозаживляющими средствами. Однако их широкое применение в клинике ограничивает высокая стоимость курса лечения, так как это дорогостоящие лекарственные средства импортного производства, известные как “Аргосульфан” (серебра сульфатиазол, Польша), “Дермазин” (серебра сульфадиазин, Словения), “Сульфаргин” (серебра сульфадиазин, Эстония) и “Эбермин” (серебра сульфадиазин и эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный, Куба) [1].

Поэтому разработка оригинальных серебросодержащих соединений и фармацевтических композиций на их основе для лечения инфицированных ран и ожогов является актуальной проблемой современной науки.

Помимо ионных форм серебра, эффективность которых не вызывает сомнений [2], в эксперименте все чаще используют ультрадисперсные системы коллоидного серебра, которые являются потенциальными антимикробными и противовирусными средствами [3, 4].

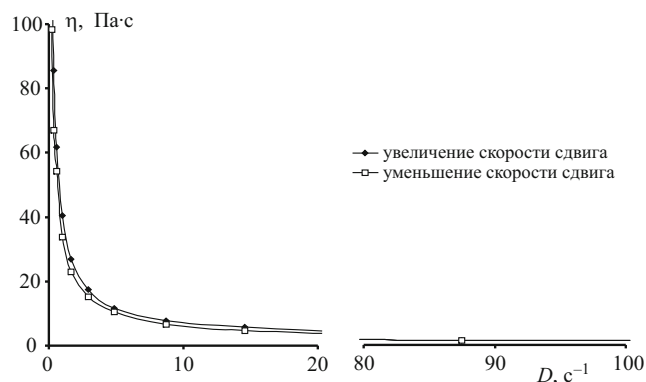
В Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН разработан и интенсивно развивается методологический подход к направленному конструированию гибридных органо-неорганических нанобиокompозитов на основе полисахарида арабиногалактана [5–8]. Так, в частности, получено оригинальное серебросодержащее соединение — нанокompозит серебра и арабиногалактана ( $Ag + Ag^0$ ), обладающее антимикробным и вирулицидным действием. На его основе разработана фармацевтическая композиция в виде мягкой лекарственной формы для наружного применения — гидрофильный гель.

На эффективность фармакологического действия мягкой лекарственной формы большое влияние оказывают ее реологические свойства, обеспечивающие удобство применения и продолжительность лечебного воздействия.

Поэтому целью настоящей работы явилось изучение реологических свойств оригинальной фармацевтической композиции, действующим веществом которой является нанокompозит серебра и арабиногалактана.

### *Экспериментальная часть*

Объектом исследования является оригинальная фармацевтическая композиция в виде гидрофильного геля, в которой в качестве действующего вещества использован нанокompозит серебра и арабиногалактана



**Рис. 1.** Зависимость динамической вязкости  $\eta$  геля AG + Ag<sup>0</sup> от скорости сдвига  $D$  в режиме увеличения – уменьшения механической нагрузки при комнатной температуре (20 °C).

(AG + Ag<sup>0</sup>). Это ультрадисперсная серебросодержащая система, представляющая собой нанокластеры нуль-валентного металлического серебра с размером частиц 10 нм, стабилизированные арабиногалактаном [9, 10]. Арабиногалактан — водорастворимый полисахарид древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica Ledeb.*), получаемый в результате ее комплексной безотходной переработки,  $M_w = 15 - 20 \times 10^3$  [11].

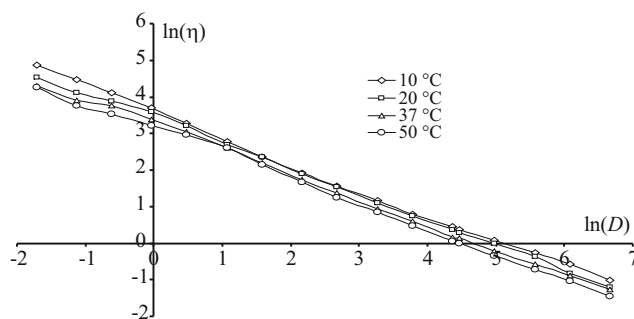
Исследование реологических свойств гидрофильного геля осуществляли методом динамической реологии на модифицированном реовискозиметре Rheotest 2.1 (Германия) с измерительным модулем “цилиндр-цилиндр” (отношение между радиусами 1,02) в режиме контролируемой скорости сдвига. Скорость сдвига  $D$  изменяли в пределах 0,1 – 800 с<sup>-1</sup>. Температура исследований изменялась в диапазоне от 10 до 50 °C. Ошибка метода составила 3 %.

В качестве препарата сравнения был использован официальный серебросодержащий лекарственный препарат “Дермазин” (производства фирмы “Lek.d.d.”, Словения).

### Результаты и их обсуждение

Проведенные измерения показали, что гидрофильный гель AG + Ag<sup>0</sup> является структурированной неньютоновской жидкостью, для которой снижение вязкости наблюдается во всей исследованной области скоростей сдвига от 0,1 до 800 с<sup>-1</sup>.

Возрастание механической нагрузки вызывает разрушение структурных ассоциатов. При этом градиент снижения вязкости при малых скоростях деформации больше, чем в области более высоких скоростей сдвига. Такое различие в вязком течении при малых и больших скоростях деформации характерно для систем со слабым межмолекулярным взаимодействием. Надмолекулярные ассоциаты изученной фармацевтической композиции способны разрушаться при очень незначительных механических воздействиях. Так при скорости сдвига  $D = 0,2$  с<sup>-1</sup> значение эффективной вязкости системы составило  $\eta = 130$  Па · с, а при  $D = 0,5$  с<sup>-1</sup> вязкость снижается более чем вдвое и становится равной  $\eta = 60$  Па · с. Дальнейшее увеличение механиче-



**Рис. 2.** Зависимость динамической вязкости  $\eta$  геля AG + Ag<sup>0</sup> от скорости сдвига  $D$  при различных температурах в логарифмических координатах.

ской нагрузки до скоростей сдвига более 30 с<sup>-1</sup> приводит к такому разрушению структуры системы, при котором наблюдается течение, близкое к ньютоновскому (рис. 1).

Исследования особенностей течения системы при нагрузках соответствующих мануальному применению геля в режиме увеличение – уменьшение скорости деформации, показали наличие на кривых течения слабо выраженной петли гистерезиса, для обнаружения которой использовалась специальная приставка, позволяющая проводить измерения динамической вязкости при скоростях сдвига, близких к нулю. Причем площадь гистерезисной петли зависит от температуры: чем выше температура, тем меньше различий в значениях эффективной вязкости при измерении в режиме увеличение – уменьшение нагрузки. Гистерезисные явления происходят вследствие медленного установления равновесия и указывают на то, что гидрофильный гель AG + Ag<sup>0</sup>, обладая вязко-пластичными и тиксотропными свойствами, способен восстанавливать разрушенную структуру после снятия механического воздействия.

Заметим также, что при изменении температуры экспозиции в диапазоне 10 – 50 °C, который включает режим хранения и применения, эффективная вязкость оригинальной фармацевтической композиции AG + Ag<sup>0</sup> изменяется незначительно, что указывает на стабильность структурно-механических свойств геля в изученном режиме (рис. 2).

Необходимым реологическим параметром для мягких лекарственных форм является предел текучести, величина которого отражает фиксирующую способность (и способность намазываться) лекарственного препарата для длительного взаимодействия с поверхностью кожи или слизистых [12, 13]. Предел текучести разработанного состава при комнатной температуре достигает значения  $\tau = 20$  Па (рис. 3), тогда как импортный серебросодержащий препарат “Дермазин” в сравнимых условиях имеет предел текучести не выше  $\tau = 6$  Па.

Изменение температурного режима в интервале 10 – 50 °C существенным образом не сказывается на реологических свойствах разработанного гидрофильного геля AG + Ag<sup>0</sup>. Изученный состав имеет доста-

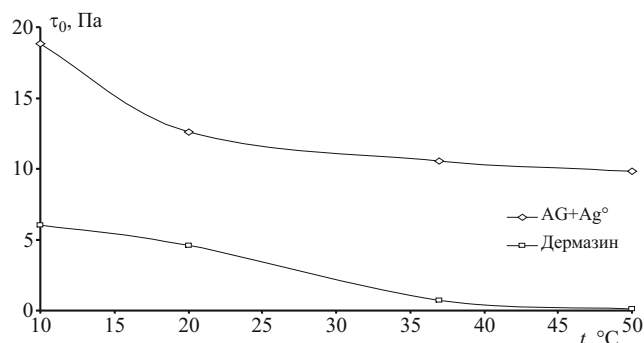


Рис. 3. Зависимость предела текучести  $\tau_0$  (Па) геля  $AG + Ag^0$  и препарата "Дермазин" от температуры.

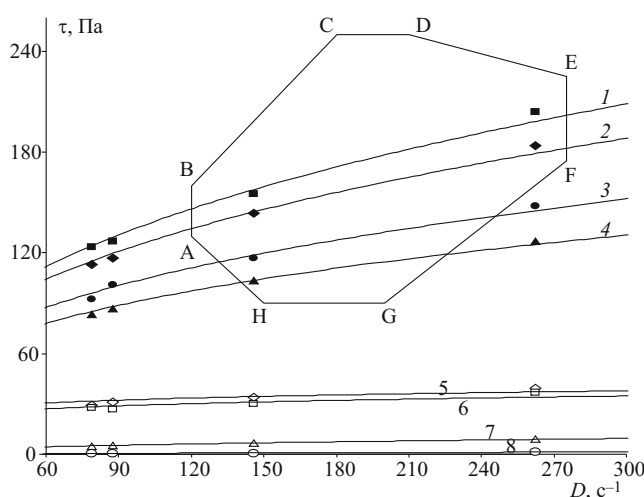


Рис. 5. Реологический оптимум экструзии гидрофильного геля  $AG + Ag^0$  при 10 °C (1), 20 °C (2), 37 °C (3), 50 °C (4) и препарата сравнения "Дермазин" при 10 °C (5), 20 °C (6), 37 °C (7), 50 °C (8). ABCDEFGH — границы технологического оптимума экструзии.

точно высокий предел текучести даже при повышенных температурах. В диапазоне температур применения (32–37 °C) значения предела текучести достаточно высоки ( $\tau = 10 - 12$  Па), что обеспечивает хорошую фиксирующую способность оригинальной фармацевтической композиции. Устойчивость ее параметров, в частности вязкости и предела текучести, обеспечивают сохранение необходимых реологических свойств в широком диапазоне температур (10–50 °C), учитывая возможные условия транспортировки и хранения.

В отличие от гидрофильного геля  $AG + Ag^0$  увеличение температуры окружающей среды всего до 25 °C приводит к существенному изменению вязкости и предела текучести препарата сравнения "Дермазин". Так, в режиме температур применения (32–37 °C) предел текучести состава снижается практически до нуля, система приобретает свойства ньютоновской жидкости, которая не может хорошо удерживаться на поверхности кожи и обеспечивать необходимую длительность воздействия препарата "Дермазин" ввиду

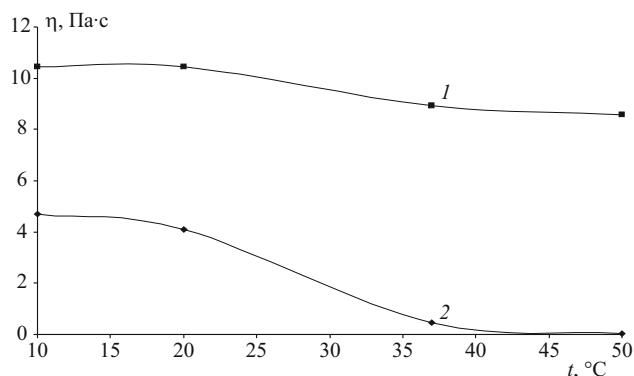


Рис. 4. Зависимость эффективной вязкости  $\eta$  (Па·с) от температуры при скорости сдвига  $D = 0,5 \text{ с}^{-1}$ : 1 — гидрофильного геля  $AG + Ag^0$ ; 2 — лекарственного препарата "Дермазин".

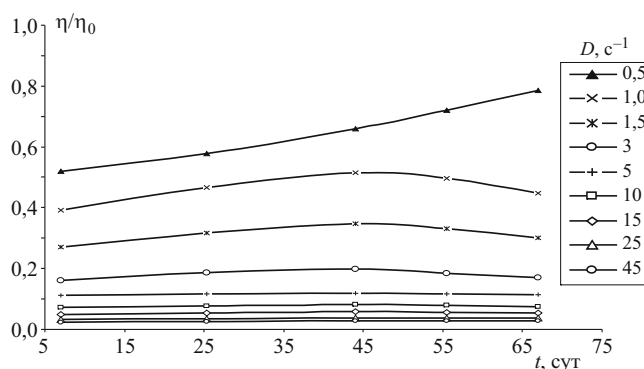


Рис. 6. Относительное изменение динамической вязкости гидрофильного геля  $AG + Ag^0$  при различных скоростях сдвига  $D$  в зависимости от длительности хранения (20 °C).

его легкого стекания, что является неприемлемым при клиническом применении (рис. 3, 4).

Реологические параметры оригинальной фармацевтической композиции  $AG + Ag^0$  находятся в хорошем соответствии с требованиями технологического реологического оптимума экструзии для гидрофильных гелей, обеспечивая легкое дозирование при возможных технологических операциях (наполнение туб при фасовке, экструзия из туб и т.д.). Заметим, что реопараметры препарата сравнения "Дермазин" далеки от реологического оптимума экструзии в аналогичных условиях (рис. 5).

С целью определения стабильности реологических свойств разработанного гидрофильного геля  $AG + Ag^0$  после вскрытия герметичной упаковки изучали его экспозицию во времени в условиях хранения образца при комнатной температуре на воздухе (рис. 6).

Проведенные измерения показали хорошую устойчивость реологических параметров оригинальной фармацевтической композиции при хранении. Вследствие чего можно предположить, что разработанный гидрофильный гель  $AG + Ag^0$  при определенных условиях хранения может сохранять свои реологические характеристики в течение 2–3 и более месяцев после вскрытия герметичной упаковки.

Таким образом, разработанная оригинальная фармацевтическая композиция в виде гидрофильного геля, действующим веществом которой является наноструктурированная система серебра, стабилизированная арабиногалактаном, имеет очевидные преимущества перед официальным серебросодержащим лекарственным препаратом “Дермазин” и способна пополнить арсенал эффективных и высокотехнологичных лекарственных форм отечественного производства для лечения инфицированных ран и ожогов.

Комплекс ее реологических свойств обеспечивает высокие технологические и потребительские показатели лекарственной формы, такие как фасуемость и экструзия из туб, удобство и легкость нанесения на кожу, продолжительность лечебного воздействия и биодоступность действующего вещества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств, Веб-сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.regmed.ru>.
2. Е. М. Блажитко, В. А. Бурмистров, А. П. Колесников и др., *Серебро в медицине*, Наука-центр, Новосибирск (2004).
3. M. Rai, A. Yadav, A. Gade, *Biotechnol. Advances*, **27**, 76 – 83 (2009).
4. N. Duran, P. D. Marcato, R. Conti, et al., *J. Brazil. Chem. Soc.*, **21**, 949 – 959 (2010).
5. Б. А. Трофимов, Б. Г. Сухов, Г. П. Александрова и др., *Докл. АН СССР*, **393**(5), 634 – 635 (2003).
6. Патент России 2260500 (2005); *РЖ Химия*, 06.21-19О.116П (2006).
7. Б. Г. Сухов, Г. П. Александрова, Л. А. Грищенко и др., *Ж. структур. химии*, **48**(5), 979 – 984 (2007).
8. Г. П. Александрова, Л. А. Грищенко, Т. В. Фадеева и др., *Нанотехника*, № 3, 34 – 42 (2010).
9. Патент России 2278669 (2006); *РЖ Химия*, 07.15-19О.227П (2007).
10. Л. А. Грищенко, С. А. Медведева, Г. П. Александрова и др., *Ж. общей химии*, **76**(7), 1159 – 1166 (2006).
11. Патент России 2256668 (2005); *РЖ Химия*, 05.24 – 19Ф.22П (2005).
12. Т. В. Романко, Ю. И. Муринов, В. Г. Романко, *Ж. приклад. химии*, **82**(8), 1389 – 1393, (2009).
13. Т. В. Романко, Г. В. Аюпова, А. А. Федотова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 40 – 43 (2010).

Поступила 10.10.11.

## RHEOLOGICAL PROPERTIES OF AN ORIGINAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF NANOSTRUCTURED SILVER SYSTEM STABILIZED BY ARABINOGALACTAN

T. V. Romanko<sup>1</sup>, Ya. A. Kostyrov<sup>2</sup>, E. N. Gumennikova<sup>3</sup>, K. V. Alekseev<sup>4</sup>, V. G. Romanko<sup>5</sup>, L. A. Grishchenko<sup>2</sup>, L. A. Yes'kova<sup>2</sup>, L. A. Ostroukhova<sup>2</sup>, V. A. Babkin<sup>2</sup>, and B. A. Trofimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia;

<sup>2</sup> Favorsky Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia;

<sup>3</sup> Irkutsk Regional Department of Public Health (Roszdravnadzor), Irkutsk, 664011 Russia;

<sup>4</sup> Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia;

<sup>5</sup> Bashkir Institute of Social Technologies, Ufa, Bashkortostan, 450057 Russia;

\* e-mail: yanakos@iriokh.irk.ru

Rheological characteristics of an original pharmaceutical composition of nanostructured (ultradisperse) silver system stabilized by arabinogalactan have been studied by the dynamic rheology method in comparison to the officinal silver-containing preparation dermazin. Significant differences in rheological characteristics of the two soft medicinal forms have been revealed, which are relevant to their fixation on skin surface, bioavailability of active ingredients, and production technology. It is established that the original pharmaceutical composition of ultradisperse silver system stabilized by arabinogalactan is a structured liquid with pronounced non-Newtonian flow nature, possessing viscoplastic and thixotropic properties. The rheological parameters of the proposed composition correspond to the technological requirements of rheological optimum for extrusion of hydrophilic gels.

**Key words:** Silver – arabinogalactan nanocomposite; rheological properties; rheological optimum of extrusion for hydrophilic gels