Organized by Innovative Academy







ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕЛЯ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Шерматова Ирода Бахтиёр қизи

Ташкентский Фармацевтический институт e-mail: fayzullayevamadina3@gmail.com https://doi.org/ 10.5281/zenodo.6036728

ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Qabul qilindi: 15-dekabr 2021 Ma'qullandi: 15-yanvar 2022 Chop etildi: 5-fevral 2022

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

наночастицы серебра, гель, реология, вязкость, напряжение сдвига, предельная текучесть, механическая стабильность.

АННОТАЦИЯ

В представленной работе отражены результаты проведённых экспериментальных исследований, направленных на изучение основных реологических (структурно-механических) свойств лекарственной формы для наружного применения - геля на основе экстракта травы Шлемник Искандарии сухой наночастицами серебра. С помощью современного измерительного оборудования - Реотест-2 (Германия) с использованием системы ячейки «цилиндр-цилиндр» S/S1 (константа ячейки z = 5,6) при температурах $25^{\circ}C$, 40°C, 55°C определены напряжения сдвига, эффективность вязкости, предельная текучесть, тиксотропные свойства, также значения механической стабильности различных npu температурах. На основе полученных результатов построены реограммы виде зависимости эффективной вязкости от градиента скорости температурах. Было выявлено, что предлагаемый гель с наночастицами серебра обладает тиксотропными свойствами. высокими обеспечивающими восстановление структуры после приложенных напряжений.

Противомикробные, защитные восстанавливающие качества серебра были известны ещё до древних греков и Римской империи. Цивилизации по всему миру тысячелетиями пользовались серебром В качестве заживляющего и антибактериального Задолго формирования агента. до нынешней фармацевтики серебром пользовались в качестве бактерицида и

антибиотика. Во времена первой мировой войны для борьбы с инфекцией в длительно не заживающих ранах использовали листы серебра. В начале 1800-х гг. лекари применяли серебряные нити для зашивания хирургических ран с весьма удачными результатами. Незадолго до конца 1800-х гг. ученые Востока снова обнаружили то, что было общеизвестно тысячелетиями, то, что

Organized by Innovative Academy



серебро представляет собой сильное средство борьбы с бактериями. Были разработаны лечебные соединения серебра, и серебро стали в большинстве случаев использовать в роли лечебного средства. К 1940 году на рынке можно было найти приблизительно четыре дюжины разных соединений серебра, используемых для лечения всякого известного инфекционного заболевания [1-4].

Бактерицидные свойства металлического серебра связаны с его медленным окислением высвобождением ионов Ag+ В окружающую поэтому среду, представляется перспективным использование препаратов наносеребра как особого класса биоцидных агентов. Серебро проявляет более эффективное воздействие при применении их в наноразмерах. Это происходит за счёт увеличения площади поверхности металлов к объёму, что обеспечивает максимальный контакт с окружающей средой. Говоря наночастицы, подразумеваются объекты размером в диапазоне от 1 до 100 нм. Наносеребро воздействует на микробную клетку путём поглощения его клеточной оболочки. В результате клетка продолжает жить, но при этом теряется его способность к делению [5-6].

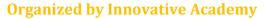
наночастицы серебра частности применяются в медицине для лечения и диагностики различных заболеваний: например, для лечения дерматитов инфекционного происхождения разработана мазь на основе наносеребра, для лечения анемий капсулы наножелеза, нанодисперсный кремнезем (силикс) - для лечения отравлений, липофламин - для лечения инфаркта миокарда. Наносеребро

ڪڻ جي آن ۽

используется при различных патологических состояниях в связанная для ингибирования вирусов ВИЧ и герпеса, как антимикробный И антибактериальный компонент В композициях, иммунохимических методах исследования и для изучения биологических эффектов[7,8].

Развитие современных нанотехнологий открывает широкие возможности и создает перспективную основу для создания эффективных лекарственных средств с наночастицами серебра, обладающих высокой антибактериальной, противогрибковой и ранозаживляющей активностью.

Среди разнообразных лекарственных форм наружного применения: жидких экстрактов, мазей, кремов, порошков И гелей. выбор был остановлен на гелевой форме, так как он обладает рядом преимуществ перед прочими лекарственными формами. Так, гели на 70-80% включают в себя воду и загусителей. следовательно действующее вещество в нем, в отличие ОТ мазей. обычно полностью растворяется в основе. За счет того, что гель совершенно не жирный, при необходимости смыть его с кожи не доставит больших трудностей. Гель по сравнению C мазью обладает кислотностью (уровень pH), приближенной к кислотности здоровой более кожи, отчего считается физиологичным средством [9]. К тому же, гель при нанесении не закупоривает поры благодаря своей упругой, пластичной, эластичной консистенции и практически мгновенно распределяется по кожному покрову. Гелю присущи как подсушивающие, так и питающие кожу жидкостью свойства. Он обычно быстро образует тонкую





оболочку и хорошо держится на коже и слизистой. В отличие от геля, мазь впитывается заметно медленнее. Из-за того, что мазь содержит в себе жировую основу, она может быстрее прийти в негодность [10-11]. В настоящее время представляет собой удобную, востребованную, легко впитывающуюся, и не оставляющую за собой следа лекарственную форму. В связи с этим, мы остановили свой выбор на разработке наружной лекарственной формы в виде геля.

Ha этапах разработки. изучения стабильности и при выборе условий производства определение реологических характеристик являются важными параметрами оценки качества мягких лекарственных форм. Реология - один из разделов механики, основными объектами исследования которого являются деформация легкодеформируемых материалов под воздействием внешней [12]. При этом результаты реологических исследований не входят в число обязательных фармакопейных требований. Для достоверной оценки реологических характеристик разрабатываемой вязко-пластичной лекарственной формы важен выбор температуры проведения эксперимента, учитывая vсловия производства, хранения, применения лекарственной формы. диапазона сдвиговых напряжений, прилагаемых к системе в процессе производства, дозирования в упаковку и применения [13-14].

Реологические методы, основаны на генерирование продольных или сдвиговых течений жидкофазных систем и применяется для определения поведения, структурных и фазовых превращений жидкостей в потоке. В

зависимости состава, формы ОТ содержания элементов или составляющих компонентов жидкости проявляют различный характер течения. Если вязкость не изменяется по мере повышения скорости течения или напряжения сдвига потока, то такое течение система называется «ньютоновским» и жидкость называют «ньютоновской жидкостью». вязкость изменяется в зависимости от течения или напряжения скорости сдвига потока, то жидкость называется «неньютоновской жидкостью», течения «неньютоновским» Неньютоновское течение обусловливается деформационным изменением формы компонентов жидкости в потоке. Такое явление часто наблюдается в жидкостях, содержащихся составе В деформируемых компонентов, таких как полимерных макромолекул и т.п. [15-17].

Целью данной работы является определение эффективной вязкости геля с наночастицами серебра, основываясь на реологические исследования.

Экспериментальная часть. Качество лекарственных форм, частности гелевой формы определяется оптимальными значениями их эффективной вязкости. Данные структурно механические показатели анализируемых образцов геля изучали при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» (Германия) с использованием системы «цилиндр-цилиндр» S/S1 (константа ячейки z = 5,6) при температурах 25°C, 40°С, 55°С. Параметры используемых ячеек и положения режима работы при

ا: المعالف







определение константа ячеек приведены в таблице.

Таблица 1. Параметры ячеек при положении режима работы

Градиент	Напряжение	Эффективная	Напряжение	Эффективная
скорости,	сдвига,	вязкость,	сдвига,	вязкость,
γ, c ⁻¹	t, Па	η _{эфф.,} Па.с	t, Па	η _{эфф.,} Па.с
	Образец №1		Образец №2	
3	28	16,44	56	18,67
5,4	44,8	10,37	67,0	12,44
9	56,0	7,47	78,4	8,71
16,2	67,2	5,53	100,6	6,22
27	78,4	4,36	128,6	4,77
48,6	106,4	3,23	168	3,46
81	145,6	2,63	240,8	2,97
145,8	207,2	1,99	319,2	2,19
243	330,4	1,57	420	1,73
437,4	386,4	1,22	515,1	1,18

Исследованию подвергались 2 образца геля:

- 1 -образец с составом без наночастиц серебра;
- 2- образец с составом: «Экстракт травы Шлемник Искандарии сухой с наночастицами серебра»

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований по

определению напряжения сдвига и эффективной вязкости в зависимости от скорости сдвига для анализируемых образцов геля при температурных режимах, равных 25°C, 40 °C, 55 °C представлены в таблицах 2, 3, 4.

Таблица 3. Предельное напряжение сдвига и эффективная вязкость для образцов геля (образец №1 -без наночастиц серебра, №2- с наночастицами серебра) t=40°C



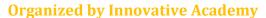
Organized by Innovative Academy



Градиент скорости,	Напряжение сдвига, t, Па	Эффективная вязкость, η _{эфф.,}	Напряжени е сдвига, t, Па	Эффективная вязкость, η _{эфф.,}
		Па.с		Па.с
	Образец №1		Образец №2	
3	22,4	8, 25	33,4	11,3
5,4	28,0	5,19	39,2	7,26
9	33,6	3,73	56	6,22
16,2	44,8	2,77	67,2	4,15
27	56	2,07	72	2,69
48,6	67,2	1,38	89,6	1,84
81	95,2	1,18	112,2	1,38
145,8	134,4	0,92	140,4	0,96
243	179,2	0,78	184,2	0,76
437,4	263,2	0,62	280,2	0,62

Согласно полученным данным, увеличение предельного напряжения эффективной сдвига и уменьшения воздействием вязкости под возрастающих СИЛ деформации, подтверждением наличия является структуры в исследуемых образцах геля.

На основе полученных результатов построены реограммы в виде зависимости эффективной вязкости (lnh_{eff}) от градиента скорости (γ) при различных температурах: 25 °C, 40 °C, 55 °C, представленных на рис. 1.





i

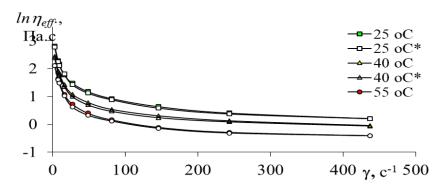


Рисунок 1. Зависимость логарифма эффективной вязкости ($lnh_{\it eff.}$) от градиента скорости (γ) сдвигового течения для образца 1 при различных температурах

Здесь 25°C, 40°C, 55°C при прямым измерении (при росте у), 25°C*, 40°C*, 55°C* при обратном измерении (при снижении γ). Видно, что во всех случаях с повышением воздействия сдвигового поля, т.е. с ростом градиента скорости наблюдается непрямолинейное снижение *lnheff*., причем, происходит резкое снижение до достижения $\gamma \to 40 \text{ c}^{-1}$ 1, далее умеренное медленное снижение lnh_{eff} до $\gamma \rightarrow 450$ с⁻¹. При этом влияние наблюдается существенное температуры на вязкость (т.е. текучесть) образца 1 и с ростом температуры реограммы смешаются в область малых значений *lnh*eff и больших значений γ .

Обнаружено, что кривые зависимости, т.е. реограммы заметно различаются по показателю эффективная вязкость lnh_{eff} при прямом (при росте значения γ) и

обратном измерении (при снижении значения γ) его значений в сдвиговом поле. Это особенно ярко проявляется в интервале $\gamma = 50 - 150$ с⁻¹ в виде слабовыраженного гистерезисного эффекта в пределах ошибки измерения показателей. Это свидетельствует о структурировании, возможном деформационнозаметном упорядоченном структурообразовании составляющих образца 1 при воздействии сдвигового поля выбранной области температуры. Для анализа наличия гистерезисного эффекта построили реограммы в виде зависимости градиента скорости (у) от напряжения сдвига (τ) для гели при различной температуры (рис. 2).

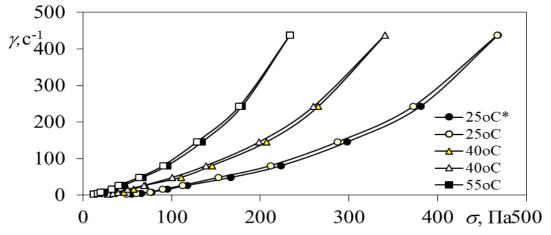








Рисунок 2. Зависимость градиента скорости (g) от напряжения сдвига (s) для образца 1

Видно, также яркое проявление гистерезисного эффекта при 25 °C, 40°C, 55°C, что подтверждает протекание структурного изменения в образце 1 в области градиента скорости $50 - 500 \, \text{c}^{-1}$. Видимо, происходит заметно резкое разрушение структуры образца 1 в этом области γ и температуры.

Из графика (рис.2) определяли величины предельного напряжения сдвига (t_{np}) и напряжения предельной текучести (t_k) и вычисляли значения механической стабильности $MC = t_k / t_{np}$ при различных температурах (t_k ^{o}C). (таб.5)

Таблица 5. Определение значения механической стабильности при различных температурах

t, °C	t _{np} , Pa	t_k , Pa	MC
25	64	125	1,95
40	39	69	1,77
55	24	40	1,67

Определены значения динамической вязкости (h) из рис.4.1.путем проведения экстраполяции $\gamma \to 0$ приняв, что $lnh_{\it eff} \to lnh$.

lnh = 2,95 Па.с. h = 19,11 Па.с. при 25 °C, T = 298 К 1/T = 3,3*10⁻³ К

lnh = 2,65 Па.с. h = 14,15 Па.с. при 40 °C, T = 313 К 1/T = 3,19*10-3 К

lnh = 2,20 Па.с. h = 9,03 Па.с. при 55 °C, T = 328 К 1/T = 3,05*10⁻³ К

Построена зависимость lnh, Па.с от обратной температуры согласно формуле Френкеля-Эйринга $ln\eta = lnA +$

 E_a/RT (рис.4), Здесь lnA –коэффициент, E_a – энергия активации вязкого течения; R=8,31 - универсальная газовая постоянная.

Из наклона кривых зависимости $ln\eta$ - 1/T находили значения $a = E_a/R$

$$a = E_a/R = (2,95 - 2,20)/(3,30 - 3,05)*10^{-3} = 3,0*10^3$$

отсюда рассчитали значение энергии активации вязкого течения E_a равное:

$$E_a = aR = 3,0*8,31*10^3 = 24930$$
 Дж/моль = 24,93 кДж/моль







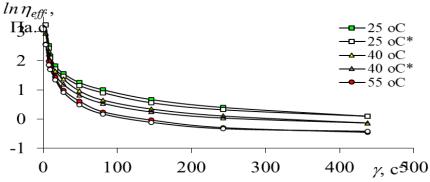


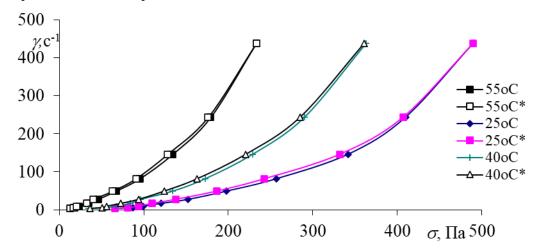
Рисунок 5. Зависимость логарифм эффективной вязкости ($lnh_{eff.}$) от градиента скорости (γ) сдвигового течения для образца 2 при различных температурах

Здесь 25 °C, 40 °C, 55 °C при прямым измерении (при росте γ), 25 °C*, 40 °C*, 55 °C* при обратном измерении (при снижении γ).

Видно, во всех случаях повышением воздействия сдвигового поля, т.е. с ростом градиента скорости наблюдается непрямолинейное снижение *lnh_{eff.}* , причем, происходит резное заметно снижение до достижения $\gamma \rightarrow 50$ с⁻¹, далее умеренное медленное снижение lnh_{eff} до $\gamma \rightarrow 500$ с⁻¹. При этом наблюдается существенное влияние температуры на вязкость (т.е. текучесть) образца 2 и с ростом температуры реограммы смешаются в область малых значений *lnh*eff и больших значений у.

Обнаружено, что кривые зависимости, т.е. реограммы заметно различаются по

показателем эффективная вязкость lnheff при прямом (при росте значения γ) и обратном измерении (при снижении значения γ) его значений в сдвиговом поле. Это особенно ярко проявляется в интервале $\gamma = 50 - 350$ с⁻¹ в виде слабовыраженного гистерезисного эффекта. Это свидетельствует структурировании, заметном деформационно-упорядоченном структурообразовании составляющих образца 2 при воздействии сдвигового поля в выбранной области температуры. Для анализа наличия гистерезисного эффекта построили реограммы в виде зависимости градиента скорости (у) от напряжения сдвига (т) для гели при различной температуры (рис.4).



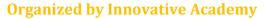




Рисунок 6. Зависимость градиента скорости (g) от напряжения сдвига (s) для образца 2

По данному графику оценивали гистеризисные петли (реограммы течения), образуемые при прямом и обратном изменении градиента скорости в зависимости от напряжения сдвига. Наличие гистерезисных петель подтверждает тиксотропные свойства исследуемых образцов геля, а они в свою очередь обеспечат хорошую способность намазываемость И туб. Также выдавливанию из по данным представленным онжом утверждать, В анализируемых ЧТО преобладают обратимые образцах пиксотропные связи, которые способны восстанавливаться после разрушения системы.

Известно, что ширина петел гистерезиса служит относительной оценкой степени структурообразовательных процессов,

что влечет за собой повышение стабильности анализируемого геля.

Видно, также яркое проявление гистерезисного эффекта при 25 °C, 40 °C, 55°C, что подтверждает протекании структурного изменения в образце 2 в области градиента скорости 100 – 500 с⁻¹. Видимо, происходит заметно резкое разрушение структуры образца 2 в этом области γ и температуры.

Из графика (рис.6) определяли величины предельного напряжения сдвига (t_{np}) и напряжения предельной текучести (t_k) и вычисляли значения механической стабильности $MC = t_k / t_{np}$ при различных температурах $(t_k)^o C$ (таб.6).

Таблица 6. Определение значения механической стабильности при различных температурах

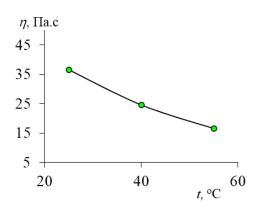
t, °C	t _{np} , Pa	t _k , Pa	MC
25	70	130	1,85
40	46	80	1,73
55	22	35	1,60

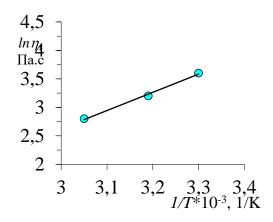
Определены значения динамической вязкости (h) из рис.4.7 путем проведения экстраполяции $\gamma \to 0$ приняв, что $lnh_{\it eff} \to lnh$.











7.Зависимость динамической Рисунок Рисунок вязкости (h) от температуры (t) для образца 2.

8. Зависимость логарифм динамической (lnh) вязкости \mathbf{OT} обратной температуры (1/T)для образца 2.

 $lnh = 3,60 \,\Pi a.c.$ $h = 36,59 \,\Pi a.c.$ при 25 °C, $T = 298 \text{ K} \quad 1/T = 3.3*10^{-3} \text{ K}$

 $lnh = 3,20 \, \Pi a.c.$ $h = 24,53 \, \Pi a.c.$ при 40 °C, $T = 313 \text{ K } 1/T = 3,19*10^{-3} \text{ K}$

lnh = 2,80 Па.с. h = 16,45 Па.с. при 55 °С, $T = 328 \text{ K} \quad 1/T = 3.05*10^{-3} \text{ K}$

Построена зависимость *lnh*, Па.с от обратной температуры согласно формуле Френкеля-Эйринга $ln \eta = lnA +$ E_a/RT (рис.4.7.), Здесь lnA –коэффициент, E_a – энергия активации вязкого течения; R = 8,31 - универсальная газовая постоянная.

Из наклона кривых зависимости $ln\eta$ -1/T находили значения $a = E_a/R$

 $a = E_a/R = (3.65 - 2.82)/(3.30 - 3.05)*10^{-3}$ $=3.32*10^3$

отсюда рассчитали значение энергии активации вязкого течения E_a равное:

 $E_a = aR = 3.2*8.31*10^3 = 27589$ Дж/моль = 27,6 кДж/моль

Значение механической стабильности равно 1,85 при температуре 25°С, что подтверждает высокие тиксотропные свойства предлагаемого геля наночастицами серебра, обеспечивающие восстановление структуры после приложенных напряжений, возникающих при технологическом процессе изготовления данной мягкой лекарственной формы.

С целью установления течения геля, определяли его вязкость при скоростях, соответствующих скорости движения ладони при распределении мягкой лекарственной формы по поверхности кожных покровов и слизистой (скорость сдвига 3,0 и 5,4 с⁻¹), а также скорости технологической обработки скорость сдвига 48,6 и 243 С-1) с последующим расчётом коэффициентов динамического течения геля. Данные показатели вычисляли по следющим формулам:

 $K_{d1} = \eta_{3,0} - \eta_{5,4} / \eta_{3,0} * 100\%$

Organized by Innovative Academy





$K_{d2} = \eta_{48,6} - \eta_{243} / \eta_{48,6} * 100\%$

Где η_і- эффективная вязкость при определенном значении градиента скорости сдвигового течения.

Коэффициенты динамического течения анализируемого геля при температуре 25° С составили K_{d1} =34,92%; K_{d2} =92,38% что позволяет утверждать о удовлетворительной степени распределения системы при нанесении на кожные покровы и слизистую, а также во время технологического процесса приготовления.

Выводы. На основании результатов реологических исследований геля на основе субстанции экстракта травы Шлемник Искандарии сухой с наночастицами серебра можно делать

вывод правильном выборе 0 оптимальной композиции составляющих веществ исследуемой субстанции, о рациональной технологии получения геля, а также прогнозировать оптимальные условия хранения для стабильности поддержания предложенного лекарственного препарата на протяжении всего периода его использования. Было выявлено, что предлагаемый гель с наночастицами серебра обладает высокими тиксотропными свойствами, обеспечивающими восстановление структуры приложенных после напряжений, возникающих при технологическом процессе изготовления данной мягкой лекарственной формы.

Список литературы:

- 1. М.В. Самсонова. Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности // Пульмонология. 2008, 5:5–13.
- 2. Arora S., Radjwade J.M., Paknikar K.M. Nanotoxicology and in vitro studies the need of the hour. Toxicology and applied pharmacology. 2012 V. 258. P. 161.
- 3. Alexander, J.W. History of the medical use of silver // Surg Infect (Larchmt). 2009. Vol. 10, N 3. P. 289-292.
- 4. Sheny, D., Mathew, J. & Philip, D. Phytosynthesis of Au, Ag and Au–Ag bimetallic nanoparticles using aqueous extract and dried leaf of Anacardium occidentale. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 2011 79, P. 254–262.
- 5. Chmielowiec-Korzeniowska, A. Bactericidal, fungicidal and virucidal properties of nanosilver. Mode of action and potential application. A review / A. Chmielowiec-Korzeniowska, L. Krzosek, L. Tymczyna, M. Pyrz, A. Drabik // Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. 2013. Vol. 31, N 2. P. 1-11.
- 6. Egorova, E.M., Kaba, S.I. and Kubatiev A.A. Toxicity of silver nanoparticles obtained by bioreduction as studied on malignant cells: is it possible to create new generation of anticancer remedies,(A review). In: Applications of Nanobiomaterials (Ed. by A.M. Grumezescu) 2016, Vol. VII: Nanobiomaterials in Cancer Therapy, p. 505-542. Elsevier, North Holland,
- 7. Marambio-Jones C., Hoek E.M. V. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment // Journal of Nanoparticle Research. 2010 Vol. 12. P. 1531
- 8. Шерматова И.Б. Перспективы применения наночастиц металлов в медицине//Фармацевтическая наука и практика:



Organized by Innovative Academy



- проблемы, достижения, перспективы развития // Харків Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції, НФаУ-2021, С.259.
- 9. Díaz D.D. Welcome to Gels—An Interdisciplinary Open Access Journal for a Growing Scientific Community. Gels. 2015;1: P. 1–2. doi: 10.3390/gels1010001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 10. Fiorillo L., Laino L., De Stefano R., D'Amico C., Bocchieri S., Amoroso G., Isola G., Cervino G. Dental Whitening Gels: Strengths and Weaknesses of an Increasingly Used Method. Gels. 2019 5, P. 35. doi: 10.3390/gels5030035. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 11. Зырянов В.А. Современное состояние отечественного фармацевтического рынка гелей: анализ и перспективы дальнейшей разработки // Актуальные проблемы медицины. 2016. №26 С. 247.
- 12. Tabilo-Munizaga, G.; Barbosa-Cánovas, G.V. Rheology for the Food Industry. Journal of Food Engineering 2005, 67(1–2), P. 147–156. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2004.05.062. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
- 13. Никитина Н.В., Степанюк С.Н.. Разработка дерматологической мази с экстрактом почек Populus nigra. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 2010 11 (1687): С. 120-126.