

фотометрическое определение рутина в водных средах/ О.В.Ерина// Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2005. — №1. — с.26– 28.

- Ладыгина Е.Я., Сафронич Л.Н., Отряшенкова В.Э. и др. Химический анализ лекарственных растений: Учебное пособие для фармац. Вузов; Под ред. Н.И. Гринкевича, Л.Н. Сафронич — М.: Высш. Шк., — 1983. — 176с.

#### References

- Salamakha V.V., Protunkevich O.O., Prysiazhniuk K.O. 2012, "Rozrobka metodiv vydilennia rutynu i kvvertsetynu iz kvitok sofory yaponskoi" [Development of methods for extracting rutin and quercetin from Japanese pagoda tree flowers], Pratsi Odesk. politekhn. univers., No 1 (38), pp. 286–290. (in Ukrainian)
- Solodovnichenko N.M., Zhuravliov M.S., and Kovaliov V.M. 2003, Likarska roslynna syrovyna ta fitopreparaty [Plant raw materials and phyto-preparations], NFaU MTK-knyha, Kharkiv, Ukraine. (in Ukrainian)
- Yerina O.V., Mokshina N.Ya., Selemenev

V.F., Nechaeva L.S. 2005, "Ekstraktsionno-fotometrisheskoe opredelenie rutina v vodnykh sredakh" [Extractional photometric determination of rutin in aqueous media], Vestnik VGU, Seriya: Khimiya Biologiya Farmatsiya, No 1, pp. 26–28. (in Russian)

- Matyushchenko N.V., Stepanova T.A 2003, "Kolichestvennoe opredelenie summy flavonoidov v novom preperate "Elima"" [Quantitative determination of the total content of flavonoids in the new phytopreparation "Elima"], Khimikofarmats. zhurnal, Vol. 37, No 5, pp. 42–44. (in Russian)
- Ladygina Ye. Ya., Safronich L.N., Otryashenkova V. E. et al. 1983, Khimicheskiy analiz lekarstvennykh rasteniy: uchebnoe posobie dlya farmats. vuzov [Chemical analysis of medicinal plants: a textbook for pharmaceutical universities], in Grinkevich, N.I. and Safronich, L.N. (ed.), Vyssh. shkola, Moscow, USSR. (in Russian)

*Впервые поступила в редакцию 02.04.2019 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 665.6.035.6+577.11

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3251591>

### РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕЛІВ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

**Кравченко І.А.<sup>1</sup>, Цепколенко В.О.<sup>2</sup>, Пушкаръов Ю.М.<sup>1</sup>, Сайтарли С.В.<sup>1</sup>, Нестеркіна М.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Одеський національний політехнічний університет, м. Одеса

<sup>2</sup> Інститут пластичної хірургії «Віртус», м. Одеса

### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Кравченко И.А.<sup>1</sup>, Цепколенко В.А.<sup>2</sup>, Пушкарев Ю.М.<sup>1</sup>, Сайтарлы С.В.<sup>1</sup>, Нестеркина М.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Одесский национальный политехнический университет, . Одесса

<sup>2</sup> Институт пластической хирургии «Виртус», г. Одесса

### RHEOLOGICAL PROPERTIES OF HYALURONIC ACID GELS

**Kravchenko I.A.<sup>1</sup>, Tsepkoленko V.A.<sup>2</sup>, Pushkarev Yu.M.<sup>1</sup>, Saitarly S.V.<sup>1</sup>, Nesterkina M.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Odessa National Polytechnic University, Odessa

<sup>2</sup> Institute of Plastic Surgery "Virtus", Odessa

### Summary/Резюме

The structural and mechanical properties of gels used in cosmetology and medicine, in particular gels of hyaluronic acid (HA), serve as an objective characteristic of their quality, consumer properties, storage criteria, ability to interact with skin, etc. The purpose of present work is rheological properties study of gels based on high and low molecular weight HA and their mixtures in various ratios.

The following concentrations of solutions were used in the current research: 0.25 % solutions of high and low molecular weight HA as well as their mixtures in the ratios 80: 20, 70: 30, 60: 40 and 50: 50 vol %. The study of rheological characteristics was carried out on the "Rheotest-2" rotary viscometer RV. Increasing of shear rate leads to the significant viscosity reduction of the investigated mixtures due to the destruction of their structure, especially with raising low molecular weight HA content. The structure of low molecular weight HA at high shear rates approaches to Newtonian fluid.

Rheological properties of gels based on high and low molecular weight HAs allow scientifically substantiate their ratio while developing formulations of cosmetic gels and emulsion creams on their basis.

We may conclude that optimal ratio for gel obtaining with excellent skin moisturizing properties and simultaneous lifting effect is the ratio of 50: 50 and 60: 40 vol % for 0.25 % solution of high and low molecular weight HA, respectively. These gels might be used for emulsion creams preparation.

**Key words:** *gels, hyaluronic acid, rheological studies, structural and mechanical properties*

Структурно-механічні властивості гелів, які використовуються в косметології та медицині, зокрема гелів гіалуронової кислоти (ГК), служать об'єктивною характеристикою їх якості, споживчих властивостей, критерієм зберігання, здатності до взаємодії зі шкірою та ін. Метою даної роботи було вивчення реологічних властивостей гелів високо та низькомолекулярної ГК і їх сумішей в різних співвідношеннях. В роботі використовувалися 0,25 % розчини високо і низькомолекулярної ГК, а також їх суміші у наступних співвідношеннях — 80: 20, 70: 30, 60: 40 і 50: 50 об %. Вивчення реологічних характеристик проводили на ротаційному віскозиметрі «Rheotest-2» RV. Аналіз отриманих залежностей напруги зсуву і в'язкості від швидкості зсуву показує, що зі збільшенням швидкості зсуву в'язкість досліджених сумішей, особливо при збільшенні вмісту низькомолекулярної ГК, значно знижується внаслідок руйнування їх структури. Структура низькомолекулярної ГК при високих швидкостях зсуву стає близькою до ньютонівської рідини. Наведені дані реологічних властивостей гелів, утворених високомолекулярною і низькомолекулярною ГК дозволяють науково обґрунтувати їх співвідношення, що може бути використано для розробки рецептур косметичних гелів і емульсійних кремів на їх основі для догляду за різними типами шкіри. В результаті проведеного дослідження можна дійти висновку, що найбільш оптимальним співвідношенням для отримання гелів, що мають хороші зволожуючі властивості з одночасним ліфтинг ефектом є співвідношення 50: 50 і 60: 40 об % для 0,25 % розчину високомолекулярної та низькомолекулярної ГК. Ці ж гелі можуть використовуватися для отримання емульсійних кремів.

**Ключові слова:** *гелі, гіалуронова кислота, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості*

Структурно-механические свойства гелей, которые используются в косметологии и медицине, в частности гелей гиалуроновой кислоты (ГК), служат объективной характеристикой их качества, потребительских свойств, критерием хранения, способности к взаимодействию с кожей и др. Целью данной работы было изучение реологических свойств гелей высоко и низкомолекулярной ГК и их смесей в различных соотношениях. В работе использовались 0,25 % растворы высоко и низкомолекулярной ГК, а также их смеси в следующих соотношениях “ 80: 20, 70: 30, 60: 40 и 50: 50 об %. Изучение реологических характеристик проводили на ротационном вискозиметре «Rheotest-2» RV. Анализ полученных зависимостей напряжения смещения и вязкости от скорости сдвига показывает, что с увеличением скорости сдвига вязкость исследованных смесей, особенно при увеличении содержания низкомолекулярной ГК, значительно снижается вследствие разрушения их структуры. Структура низкомолекулярной ГК при высоких скоростях сдвига становится близкой к ньютоновской жидкости. Приведенные данные реологических свойств гелей, образованных высокомолекулярной и низкомолекулярной ГК, позволяют научно обосновать их соотношение, что может быть использовано для разработки рецептур косметических гелей и эмульсионных кремов на их основе для ухода за разными типами кожи. В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что наиболее оптимальным соотношением для получения гелей с хорошими увлажняющими свойствами и одновременным лифтинг эффектом является соотношение 50: 50 и 60: 40 об % для 0,25 % раствора высокомолекулярной и низкомолекулярной ГК. Эти же гели могут использоваться для получения эмульсионных кремов.

**Ключевые слова:** гели, гиалуроновая кислота, реологические исследования, структурно-механические свойства

### Вступ

Розробка сучасних гелевих лікарських і косметичних препаратів для зовнішнього застосування висуває ряд вимог до їхніх структурно-механічних властивостей, які можуть служити об'єктивною характеристикою якості, критерієм зберігання, споживчих властивостей, здатності до взаємодії зі шкірою, тощо. Державною Фармакопеею України та фармакопеею інших країн передбачено контроль реологічних властивостей гелевих лікарських форм.

Для виробництва гелів широко використовуються різні полімери природного та синтетичного походження, такі як карбопол, хітозан, полісахариди водоростей караганін і альгінати, поліетиленгліколі та гіалуронова кислота [1-4].

Для створення вискоєфективних

зволожуючих косметичних засобів стає інтерес розробка гелів на основі високомолекулярної та низькомолекулярної гіалуронової кислоти (ГК). Вона міститься у великій кількості в шкірі людини і в значній мірі сприяє підтримці позаклітинного простору і транспортуванні поживних речовин і розчинених іонів завдяки її високій вологозв'язуючій активності [5]. При цьому ГК зберігає гідратацію шкіри і тому часто використовується як зволожуючий засіб в косметичних виробках, спрямованих на відновлення еластичності шкіри. Завдяки утворенню в'язкої перицелюлярної мережі вона обмежує рух реактивних форм кисню або зв'язує їх, діючи як хелатор заліза [6, 7]. Таким чином, ГК діє як антиоксидант і поглинач вільних радикалів, демонструє чудові в'язкопружні властивості і високу біосумісність.

Одночасне застосування високо-

Таблиця 1

молекулярної та низькомолекулярної ГК дозволяє в складі однієї гелевої форми використовувати унікальні властивості ГК з різною молекулярною масою. Високомолекулярна ГК утворює на поверхні шкіри тонку плівку, що сприяє зниженню випаровування води з організму і одночасно притягує її з навколишнього середовища. ГК з низькою молекулярною масою може проникати крізь роговий шар епідермісу в нижче розташовані шари і проявляти зволожуючу дію зсередини.

У зв'язку з цим метою даної роботи було вивчення реологічних властивостей гелів високо та низькомолекулярної ГК та їхніх сумішей в різних співвідношеннях.

**Матеріали і методи досліджень**

В роботі використовувалися 0,25 % розчини високо і низькомолекулярної ГК, а також їхні співвідношення 80: 20, 70: 30, 60: 40 і 50: 50 об %. Розчини готувалися заздалегідь, щоб утворився повністю прозорий однорідний гель.

Вивчення реологічних характеристик проводили на ротатійному віскозиметрі «Rheotest-2» RV (Німеччина) з системою коаксіальних циліндрів S1 при співвідношенні їх радіусів 1,02 в діапазоні швидкостей зсуву = 3 1312 с<sup>-1</sup>. Величину напруги зсуву ( $\tau$ , Па) визначали за формулою  $\tau = z \cdot \alpha$ , де  $z$  — константа циліндра, зазначена в паспорті приладу;  $\alpha$  — показання шкали індикатора приладу. Ефективну в'язкість ( $\eta_{ef}$ , Па·с) роз-

Склад досліджених зразків

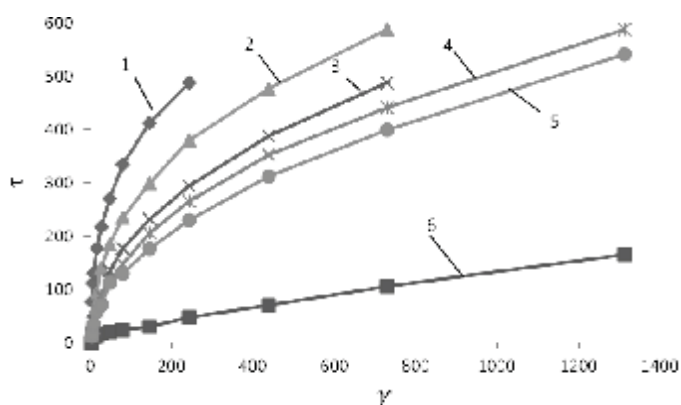
Компоненти	Зразки					
	1	2	3	4	5	6
Високомолекулярна ГК, % об.	100	80	70	60	50	0
Низькомолекулярна ГК, % об.	0	20	30	40	50	100

раховували за рівнянням Оствальда де Віла:  $\eta_{ef} = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1}$ .

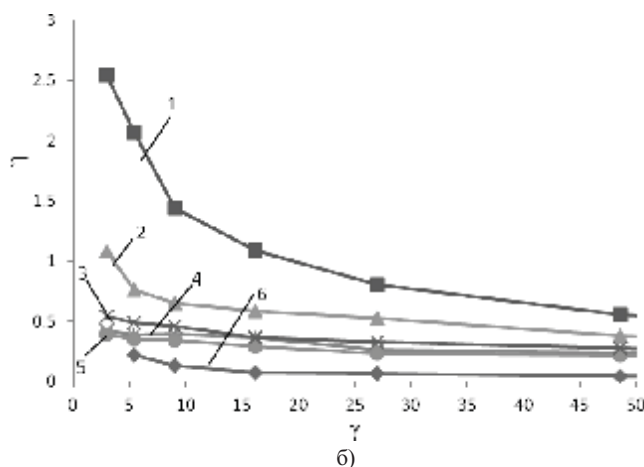
На основі реограм, які були побудовані на підставі отриманих експериментальних даних, робили висновок про характер перебігу і міцності досліджених систем. Вимірювання динамічної в'язкості проводилося при кімнатній температурі.

**Результати та їх обговорення**

Вивчено реологічні характеристики високомолекулярної (ВГК) та низь-



a)



б)

Рис. 1. Залежності напруги зсуву  $\tau$  (а) і в'язкості  $\eta$  (б) від швидкості зсуву ( $\dot{\gamma}$ ) досліджуваних зразків (№ зразків по табл. 1)

комолекулярної гіалуронової кислоти (НГК), та їхніх сумішей, склад яких наведено в табл.1.

На рис.1 наведено залежності напруги зсуву ( $\tau$ ) і в'язкості ( $\eta$ ) від швидкості зсуву ( $\gamma$ ) досліджуваних зразків:

Для визначення міцності структури досліджуваних зразків розглядали залежності напруги від швидкості зсуву при їх малих значеннях. Розрахунок величини межі міцності структури ( $\tau_k$ ) проводили за формулою:  $\tau_k = \tau - K \cdot \gamma$ , (1), де  $\tau$  — величина напруги зсуву при швидкості зсуву  $\gamma$ ;  $K$  — тангенс кута нахилу дотичної до лінії залежності в координатах  $\tau - \gamma$ . Розраховані значення для ВГК, НГК та їх сумішей наведені в табл.2.

Графічно залежність  $\tau_k$  від вмісту високомолекулярної ГК в суміші представлена на рис.2. Наведена залежність задовільно укладається на пряму лінію з точністю 0,9848.

Наведені дані показують, що характеристики міцності ВГК і їх сумішей з НГК мізерно малі або повністю відсутні. Це підтверджується видом кривих залежностей  $\tau$  від  $\gamma$ , що виходять з початку осей координат. Тому високомолекулярна ГК і її суміш з низькомолекулярною ГК в співвідношенні 50: 50 течуть при як завгодно малих швидкостях зсуву.

Аналіз наведених на рис. 1, 3 за-

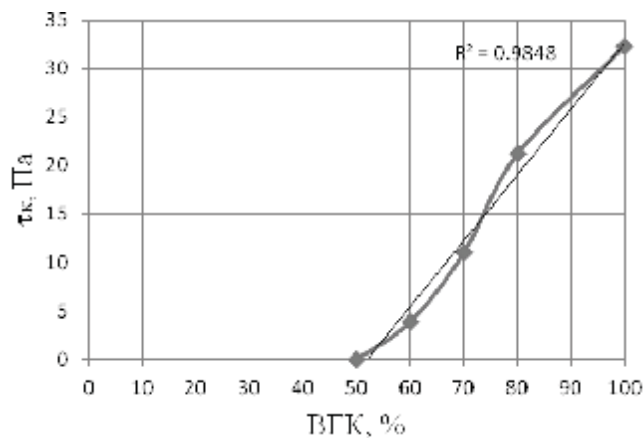


Рис.2. Залежність міцності структури  $\tau_k$  від вмісту ВГК в суміші

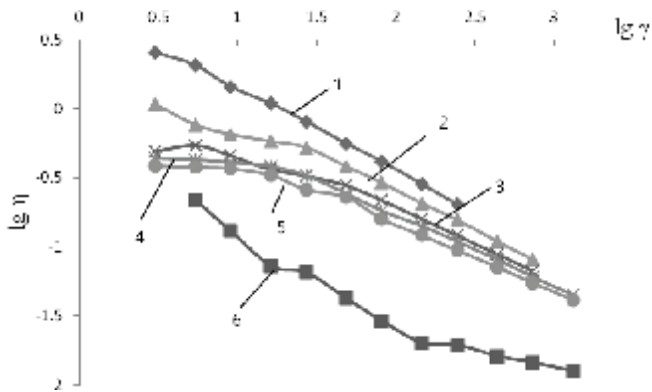


Рис. 3. Залежність в'язкості від швидкості зсуву в логарифмічних координатах

лежностей напруги зсуву і в'язкості (в логарифмічних координатах) від швидкості зсуву показує, що зі збільшенням швидкості зсуву в'язкість досліджених сумішей значно знижується внаслідок руйнування їх структури. Наведені залежності показують, що досліджені високомолекулярна ГК, низькомолекулярна ГК та їх суміші характеризуються псевдопластичним характером течії у всьому дослідженому діапазоні швидкостей зсуву від 3 до 1312  $s^{-1}$ .

Перебіг таких аномально в'язких систем не підкоряється закону Ньютона, проявляючи аномалію в'язкості. Для математичного опису реологічного поведінки

Розраховані значення  $\tau_k$  для ВГК, НГК та їх сумішей

Показник	Зразки					
	1	2	3	4	5	6
$\tau_k$ , Па	32,3	21,2	11,0	3,9	0,0	0,0

Розрахункові значення індексу течії досліджених сумішей

Зразок	Значення $n$ (в межах $\dot{\gamma}$ , $s^{-1}$ )					
	3-5,4	5,4-27,6	27,6-48,6	48,6-145,8	145,8-729	729-1312
1	0,65			0,46		
2	0,69			0,43		
3-5	0,7			0,47		
6	0,32			0,71		

структурованих в'язко-текучих систем може бути використано статичне рівняння Оствальда де Віла:

$$\eta_{ef} = K \cdot \gamma^{n-1} \quad (2)$$

де  $\eta_{ef}$  — ефективна в'язкість, Па·с

$K$  — коефіцієнт, який визначає в'язкість при  $n = 1$ ;

$n$  — індекс течії, що визначає ступінь відхилення течії системи від ідеальної ньютонівської рідини, для якої  $n = 1$ .

У табл. 3 наведені значення індексу течії досліджених сумішей, які розраховані на основі рівняння (2) і експериментальних даних.

Наведені дані показують, що зі збільшенням швидкості зсуву і зі збільшенням вмісту низькомолекулярної ГК в суміші структура досліджених систем руйнується.

Найбільш інтенсивно руйнується структура низькомолекулярної ГК і при високих швидкостях зсуву ( $> 145 s^{-1}$ ), при яких кислота стає близькою до ньютонівської рідини ( $n = 0,71$ ).

### Висновки

Наведені дані реологічних властивостей гелів, утворених високомолекулярною та низькомолекулярною ГК дозволяють науково обґрунтувати їх співвідношення, що може бути використано при розробці рецептур косметичних гелів і емульсійних кремів на їхній основі для догляду за різними типами шкіри. Отримання емульсійних кремів на основі гелю, який є ньютонівською рідиною, дозволяє отримувати косметичний продукт, що має хороші споживчі властивості, легко наноситься на

Таблиця 3 шкіру і легко всмоктується з її поверхні.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження можна дійти висновку, що найбільш оп-

тимальним співвідношенням для отримання гелів, що мають хороші зволожуючі властивості з одночасним ліфтинг ефектом є співвідношення 50: 50 і 60: 40 об % для 0,25 % розчину високомолекулярної і низькомолекулярної ГК. Ці ж гелі можуть використовуватися для отримання емульсійних кремів.

### Література

1. Brown T.J., Alcorn D., Frazer J.R. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. // J. Invest. Dermatol. — 1999. — V. 113, N 5. — P. 740-746.
2. Patent US N 7132412 Treatment of skin diseases using a pharmaceutical preparation in colloidal form / Petrigni G., Allegra L. — Заявл. 15.07.2004, Опубл. 07.11.2006.
3. Ермак И.М., Бянкина (Барабанова) А.О., Соколова Е.В. Структурные особенности и биологическая активность каррагинанов — сульфатированных полисахаридов красных водорослей дальневосточных морей России // Вестник ДВО РАН. “ 2014. “ № 1. — С. 80-92.
4. Е. В. Гладух, И. М. Грубник, Г. П. Кухтенко. Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. — 2017. — Т. 10, № 3 (25). — С. 288–295.
5. Weindl G, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting H.C. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects // Skin Pharmacol Physiol. — 2004. — V. 17, N 5. — P. 207–213.
6. Trommer H, Wartewig S, Bottcher R, et al. The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation // Int J Pharm. — 2003. — V.

254, N 2. — P. 223–234.

7. Moseley R, Walker M, Waddington RJ, Chen W.Y. Comparison of the antioxidant properties of wound dressing materials-carboxymethylcellulose, hyaluronan benzyl ester and hyaluronan, towards polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species // *Biomaterials*. — 2003. — V. 24, N 9. — P.1549-1557.

#### References

1. Brown T.J., Alcorn D., Frazer J.R., 1999, "Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin", *J. Invest. Dermatol*, V. 113, N 5, P. 740-746.
2. Patent US N 7132412, "Treatment of skin diseases using a pharmaceutical preparation in colloidal form" Petrigni G., Allegra L., Заявл. 15.07.2004, Оpubл. 07.11.2006.
3. Yermak I.M., Byankina (Barabanova) AA, Sokolova Ye.V., 2014, "Strukturnyye osobennosti i biologicheskaya aktivnost' karraginanov — sul'fatirovannykh polisakharidov krasnykh vodorosley dal'nevostochnykh morey Rossii", *Vestnik DVO RAN*, № 1, S. 80-92 (in Russian).
4. Gladukh Ye. V., Lakey I. M., Kukhtenko G. P., 2017, "Vliyaniye solyubilizatora PEG-40

gidrogenizirovannoye kastorovoye maslo na strukturno-mekhanicheskiye svoystva geley karbopol", *Aktual'nyye voprosy farmatsevticheskoy i meditsinskoy nauki i praktiki*, T. 10, № 3 (25), S. 288-295 (in Russian).

5. Weindl G, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting H.C., 2004, "Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects", *Skin Pharmacol Physiol*, V. 17, N 5, P. 207–213.
6. Trommer H, Wartewig S, Bottcher R, et al., 2003, "The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation", *Int J Pharm.*, V. 254, N 2., P. 223–234.
7. Moseley R, Walker M, Waddington RJ, Chen W.Y., 2003, "Comparison of the antioxidant properties of wound dressing materials-carboxymethylcellulose, hyaluronan benzyl ester and hyaluronan, towards polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species", *Biomaterials*, V. 24, N 9, P.1549-1557.

*Впервые поступила в редакцию 14.04.2019 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*