

УДК 615.451.23.015.4:581.6

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЭМУЛЬСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ СИЛЬНЫЕ ЭЛЕКТРОЛИТЫ НА ПРИМЕРЕ КРЕМ-БАЛЬЗАМА «СУСТАНОРМ»

¹Компанцев Д.В., ¹Кульгав Е.А., ¹Науменко С.В., ²Сысуев Б.Б.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Пятигорск, e-mail: elena.Kulgav.72@mail.ru;

²Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Волгоград, e-mail: bcbsoo@yandex.ru

Целью настоящего исследования стала разработка космецевтического средства крем-бальзама «Сустанорм», включающего в себя активные природные субстанции с высокой реакционной способностью.

Ключевые слова: остеоартроз, терапия, эмульсия, сильные электролиты

INFLUENCE OF THE NATURE OF EXCIPIENTS ON THE STABILITY AND RHEOLOGICAL PROPERTIES SOME EMULSION CONTAINING A STRONG ELECTROLYTE ON THE EXAMPLE CREAM BALSAM «SUSTANORM»

¹Kompantsev D.V., ¹Kulgav E.A., ¹Naumenko S.V., ²Sysuev B.B.

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Medical University, branch of Volgograd State Medical University Ministry of Health, Pyatigorsk, e-mail: elena.Kulgav.72@mail.ru;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: bcbsoo@yandex.ru

The aim of this study was to develop cosmeceutical cream-balm «Sustanorm» includes active natural substances with high reactivity.

Keywords: osteoarthritis, treatment, emulsion, strong electrolytes

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространённая форма поражения суставов, проявляющаяся болью в суставах на фоне скрыто или явно протекающего синовита, деформацией суставов и нарушением функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата.

Широко используемая симптоматическая терапия (аналгетики, НПВП) имеет вспомогательное значение, а вопрос применения болезньюмодифицирующих фармакологических препаратов долгое время оставался открытым. Исследования последних лет привели к пересмотру точки приложени и оценки патогенетической значимости большинства лекарственных средств, применяемых сегодня, и обусловили разработку новых препаратов, способных замедлять или останавливать прогрессирование заболевания. В настоящее время задачи лечения ОА заключаются в купировании воспалительного процесса и хондропротективных мероприятиях (НПВП и структурно-модифицирующие средства – хондропротекторы). Однако, наиболее рациональным, безопасным и перспективным методом коррекции дегенеративно-дистрофических и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата (ОДА) является комплексное ис-

пользование природных и преформированных бальнеофакторов совместно с фармакологическими препаратами [1].

Известно, что применение синтетических лекарственных препаратов имеет ограниченные показания из-за ряда побочных эффектов, в связи с чем, представляется перспективным использование при различной патологии ОДА бальнеофакторов, модифицированных (усиленных) биологически активными веществами в частности, растительного происхождения. Показано, что лекарственные препараты, содержащие в составе комплекс веществ природного происхождения в физиологически обоснованных количествах, способны стимулировать адаптационные реакции организма [1].

Целью настоящего исследования стала разработка космецевтического средства крем-бальзама «Сустанорм», включающего в себя активные природные субстанции с высокой реакционной способностью (электролиты, вещества с низким значением рН, эфирные масла и флюидные экстракты). Экспериментально-теоретический подбор вспомогательных веществ (эмульгаторов) способных придать системе стабильность и адекватные показатели динамической

вязкости, обеспечивающие приемлемые потребительские свойства и сроки хранения продукта соответствующие требованиям ГОСТ 52343-2005.

В состав крем-бальзама «Сустанорм» входят: глюкозамин, бишофит, димексид, имбиря и сабельника CO₂-экстракты, терпентинное масло очищенное, гвоздики эфирное масло и вспомогательные вещества.

В качестве вспомогательных веществ, влияющих на стабильность и свойства эмульсий мы вводили в состав крем-бальзама следующие эмульгаторы: Nikkomulse WO-NS, Emulsiphos, Драгосан W/O P, Dimodan HP, Лецитин Сойбар, Nikkomulse LH, Grindsted PGPR90, Radias 7887, Nikkomulse 41, BRB 6373, Палсгаард.

Нами было разработано и исследовано 11 составов препарата (табл. 1).

Таблица 1

Технологическая карта к крем-бальзаму для тела «Сустанорм» экспериментальный состав

№ п/п	Компонент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Этап приготовления водорастворимой составляющей												
1	Вода очищенная	66	66	66	66	66	66	66	43	66	55,1	32
2	Бишофит	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
3	Глюкозамина сульфат	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Жирорастворимая фракция												
4	Масло растительное соевое	8,51	3,51	5,51	8,01	7,01	8,51	8,51	16,6	8,51	15	26
5	Масло растительное пальмовое	4,59	4,59	4,59	4,59	4,59	4,59	4,59	18	4,59	8	8,1
6	Воск пчелиный	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	Масло какао	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
8	Сабельника CO ₂ -экстракт	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Имбиря CO ₂ -экстракт	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Эф. масло гвоздики	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-
11	Терпентинное масло очищенное	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
12	Консервант Нипагин	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
13	Консервант Нипазол	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
14	Nikkomulse WO-NS	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Emulsiphos	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
16	Драгосан W/O P	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Dimodan HP	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
18	Лецитин Сойбар	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Nikkomulse LH	-	-	-	-	-	-	-	3,5	-	-	-
20	Grindsted PGPR90	-	-	-	-	3,5	-	-	-	2	-	-
21	Radias 7887	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
22	Nikkomulse 41	-	-	-	2,5	-	-	-	-	-	-	-
23	BRB 6373	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
24	Палсгаард	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15
25	Итого:	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Описание образцов

Образец №1: представляет собой однородную массу, без вкраплений, молочного цвета, структура стабильная.

Образец №2: имеет две фазы – твердая (беловатого цвета) и жидкая (мутный раствор, желтоватого цвета); твердая фаза представляет собой плотную массу похожую на зернистый творог.

Образец №3: имеет две фазы – твердая (светло-желтого цвета) и жидкая (мутный раствор, светло-желтого цвета, с частицами мази); твердая фаза представляет собой кашицеобразную массу распределенную равномерно по всему объему.

Образец №4: представляет собой однородную жидкую фазу цвета топленого молока, по консистенции напоминающая «питьевой йогурт».

Образец №5: представляет собой однородную массу, без вкраплений, молочного цвета, структура стабильная.

Образец №6: имеет две фазы – твердая (желтоватого цвета) и жидкая (прозрачный раствор, желтоватого цвета); твердая фаза представляет собой плотную массу, уплотненную в комки.

Образец №7: имеет две фазы – твердая (светло-желтого цвета) и жидкая (раствор желтого цвета); твердая фаза представляет собой вязкую массу, уплотненная в комки.

Образец №8: представляет собой однородную массу, без вкраплений, с желтоватым оттенком; при комнатной температуре мазь текучая.

Образец №9: представляет собой однородную массу, без вкраплений, молочного цвета.

Образец №10: имеет две фазы – твердая (светло-желтого цвета) и жидкая (раствор желтого цвета); твердая фаза представляет собой плотную массу, уплотненную в комки.

Образец №11: представляет собой однородную массу, напоминающую кондитерский крем, выступает водная фракция.

К важным технологическим показателям мягких лекарственных форм относятся структурно-механические свойства, которые влияют на такие терапевтические и потребительские показатели, как высвобождаемость лекарственных веществ, экструзию из туб, удобство и легкость нанесения на поверхность. К структурно-механическим свойствам относятся эффективная и динамическая вязкость, предельное напряжение сдвига, механическая стабильность и другие. Эти показатели определяют в ходе реологических исследований.

В этой связи, следующим этапом было определение реологических параметров крем-бальзамов.

Все образцы были подвергнуты реологическим испытаниям [2]. Наилучшие результаты показали составы № 1, № 5, № 8.

Пробоподготовка: Гомогенизация 5 мин. при вращении 500 об/мин.

Методика: Упруго-вязко-пластичные свойства мазей исследовались на вискозиметре Brookfield RVDV II+Pro (серийный номер RTP75198) производства Brookfield engineering Laboratories, Middleboro, USA. Вискозиметр допущен к применению в РФ (Сертификат № 7334 Госстандарта России о регистрации в Государственном реестре средств измерений за №19122-99). Расчет данных проводили с помощью компьютерной программы «WinGather».

Измерения проводили при температуре образца 20°C. Шпиндели вращали в исследуемом образце при 12 последовательно увеличивающихся скоростях, при этом регистрировали показания (среднее значение четырех показаний в секундах) – напряжение сдвига, скорость сдвига, вязкость, температура [2].

Разрушение структуры проводили с помощью мешалки Heidolph RZR 2102 Control при максимальной скорости (1000 об/мин) в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания прибора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении.

Результаты исследования реологических параметров разработанных крем-бальзамов, содержащих различные вспомогательные вещества приведены в табл. 2-4.

Для изучения тиксотропных свойств строили кривые кинетики деформации исследуемого крем-бальзама в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига в области изменения градиентов скорости течения от малых к большим и от больших к малым по данным таблицы 1-3. Полученная кривая на рисунке 1-3 показывает, что нисходящая вместе с восходящей образуют петлю гистерезиса, характерную для структурированных систем [3]. Наличие петли гистерезиса указывает на то, что исследуемые крем-бальзамы обладают тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств у исследуемого объектов характеризует намазываемость, способность к выдавливанию из туб и другие потребительские свойства. Площадь и форма петли гистерезиса указывает на способность крем-бальзама к восстановлению структуры после механического воздействия и сохранению формы [3].

Построенные кривые течения также подтверждают, что крем-бальзамы являются структурированной системой.

Одним из современных методов исследования внутрисистемного взаимодействия в эмульсиях является метод визуализации межфазного взаимодействия.

Таблица 2

Реологические параметры крем-бальзама «Сустанорм» (состав № 1)

№	mPa/s	Дс ⁻¹	напряжение сдвига, н/м ²	вязкость, Pa/c
1	86333	12	1060	86,333
2	69600	15	1020	69,6
3	57412	17	976	57,412
4	47400	20	928	47,4
5	39727	22	872	39,727
6	31890	25	808	31,89
7	26000	30	780	26
8	21257	35	764	21,257
9	18300	40	732	18,3
10	15200	45	684	15,2
11	14880	50	672	14,88
12	12333	60	644	12,333
12	3762	60	896	3,762
11	3880	50	788	3,88
10	4050	45	728	4,05
9	4150	40	668	4,15
8	4457	35	624	4,457
7	4831	30	592	4,831
6	5340	25	532	5,34
5	5680	22	496	5,68
4	5850	20	468	5,85
3	6353	17	436	6,353
2	6800	15	420	6,8
1	7431	12	388	7,431

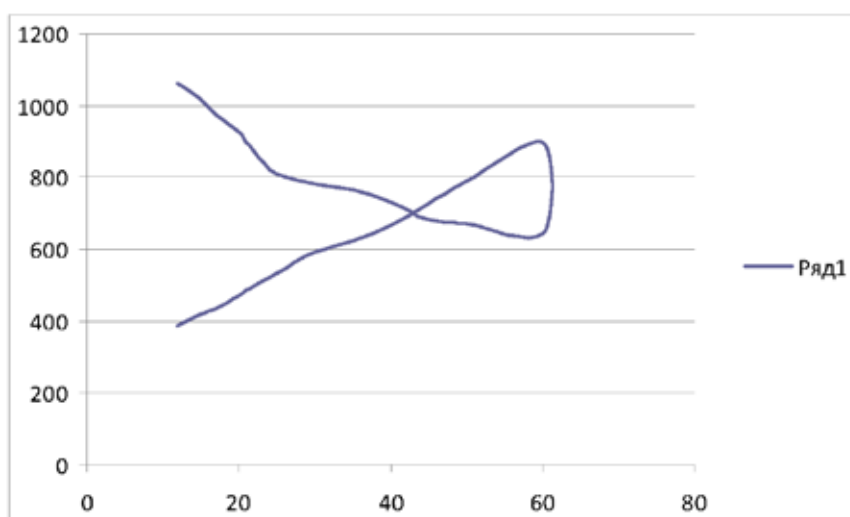


Рис. 1. Реограмма течения крем-бальзама «Сустанорм» (состав № 1)

Таблица 3

Реологические параметры крем-бальзама «Сустанорм» (состав № 5)

№ п/п	mPa/s	Дс ⁻¹	напряжение сдвига, н/м ²	вязкость, Pa/c
1	63600	5	317	63,6
2	40900	10	409	40,9
3	36417	12	436	36,417
4	31667	15	475	31,667
5	29353	17	499	29,353
6	26550	20	531	26,55
7	23320	25	583	23,32
8	20833	30	625	20,833
9	19143	35	670	19,143
10	17375	40	703	17,375
11	16667	45	750	16,667
12	15640	50	784	15,64
12	21800	50	953	21,8
11	20520	45	922,5	20,52
10	23450	40	913	23,45
9	24314	35	868	24,314
8	25767	30	774	25,767
7	26900	25	627	26,9
6	27300	20	588	27,3
5	28353	17	556	28,353
4	28133	15	516	28,133
3	30083	12	458	30,083
2	32200	10	436	32,2
1	46400	5	336	46,4

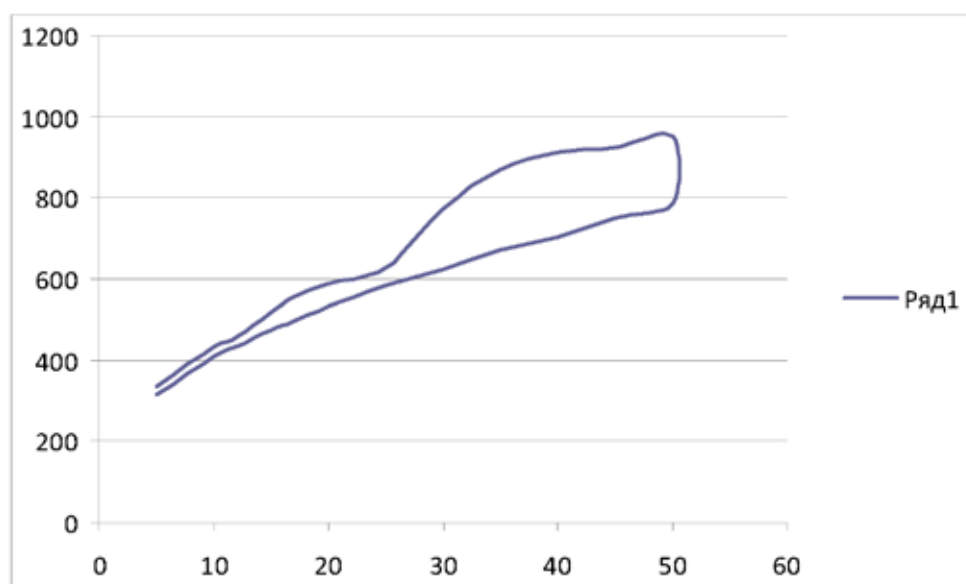


Рис. 2. Реограмма течения крем-бальзама «Сустанорм» (состав №5)

Таблица 4

Реологические параметры крем-бальзама «Сустанорм» (состав № 8)

№ п/п	mPa/s	Дс ⁻¹	напряжение сдвига, н/м ²	вязкость, Па/с
1	2,02E+04	5	100,4	20,16
2	10800	10	105,2	10,8
3	8900	12	107,6	8,9
4	7440	15	111,6	7,44
5	6753	17	115,2	6,753
6	5900	20	118,4	5,9
7	4960	25	124,4	4,96
8	4333	30	130	4,333
9	3863	35	135,6	3,863
10	3520	40	140,8	3,52
11	3253	45	146,4	3,253
12	3032	50	151,2	3,032
12	3448	50	173,2	3,448
11	3644	45	164	3,644
10	3970	40	158,8	3,97
9	4434	35	155,2	4,434
8	5040	30	151,2	5,04
7	5936	25	148,8	5,936
6	7240	20	144,8	7,24
5	8376	17	142,4	8,376
4	9307	15	139,6	9,307
3	11400	12	137,2	11,4
2	13600	10	135,6	13,6
1	25520	5	125,6	25,52

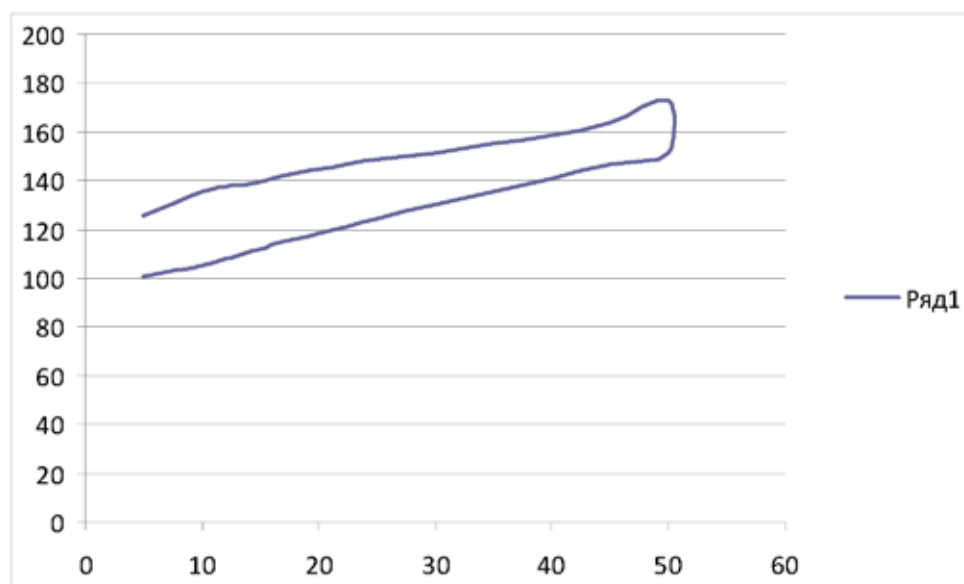


Рис. 3. Реограмма течения крем-бальзама «Сустанорм» (состав №8)

Методика: для визуальной оценки межфазного взаимодействия использовали метод оптической микроскопии. Для чего использовали оптический инвертированный микроскоп Olympus GX51 с цифровой фиксацией видимого поля. Фиксируя изображения с одной точки поля зрения при увеличении x50, x100 и x200 раз.

Измерения проводили при температуре образца 20°C. Каплю образца помещали на предметное стекло, после чего образец равномерно распределялся на поверхности в микрослой при помощи специального устройства поставляющегося в комплекте с микроскопом.

Результаты визуализации представлены на микрофотографиях, сделанных при увеличении x200. Анализ изображений:

равномерное тёмное поле с прозрачными включениями шаровидной или слегка овальной формы с плавными очертаниями напоминающими вакуоли растительных клеток размером не более 50 мкм равномерно распределенными в видимом поле микроскопа;

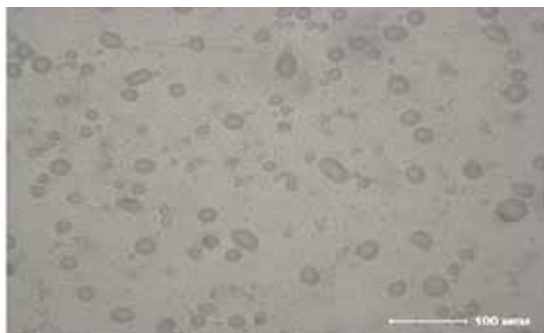


Рис. 4. Эмульсия (образец № 1)

равномерное темное поле с включениями различной правильной и неправильной вытянутой формы, с непрозрачным содержимым, с правильными краями размером от 10 до 100 мкм неравномерно, локализовано распределенными в видимом поле микроскопа;

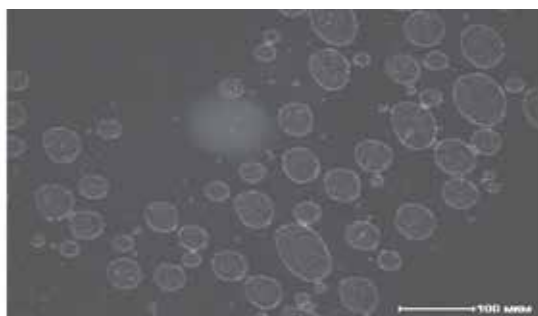


Рис. 5. Эмульсия (образец № 4)

равномерное тёмное поле с включениями различной неправильной вытянутой формы, с разорванными краями размером от 10 до 100 и более мкм неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа;

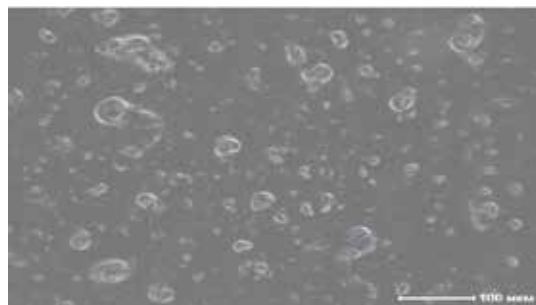


Рис. 6. Эмульсия (образец № 5)

равномерное темное поле с включениями различной неправильной вытянутой звездчатой формы, с непрозрачным содержимым, с неправильными разорванными краями размером от 1 до 200 мкм неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа.

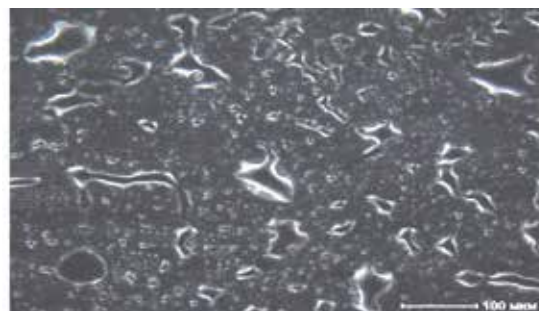


Рис. 7. Эмульсия (образец № 8)

Нестабильные эмульсии выглядят следующим образом:

неравномерное светлое поле с разнообразными включениями различной правильной и неправильной вытянутой формы, с размытыми не цельными краями размером от 1 до 50 мкм неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа;

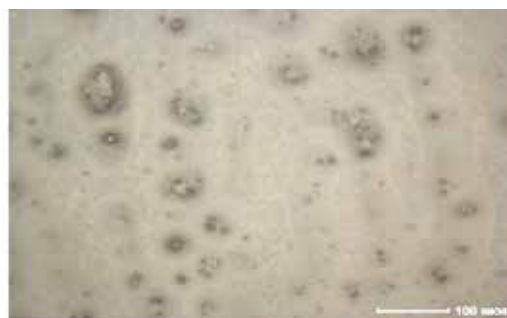


Рис. 8. Эмульсия (образец № 11)

равномерное серое поле с неоформленными размытыми включениями различной неправильной вытянутой формы, размером от 1 до 50 мкм неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа;



Рис. 9. Эмульсия (образец № 9)

тёмное поле с мелкими хаотично расположенными включениями неправильной овальной, шарообразной и вытянутой формы, с размытыми краями размером от 1 до 10 мкм, с отдельными визикулами правильной формы, неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа;

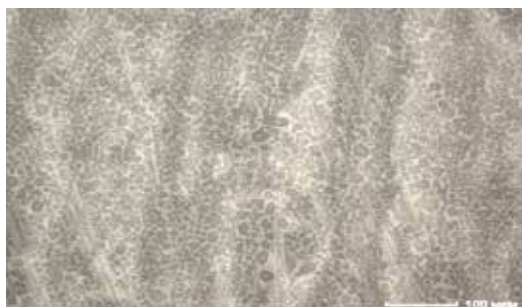


Рис. 10. Эмульсия (образец № 2)

равномерное серое поле с включениями различной правильной и неправильной причудливой вытянутой формы, с непрозрачным содержимым, с неправильными неоформленными краями размером от 10 до 100 мкм неравномерно, локализовано распределенными в видимом поле микроскопа;

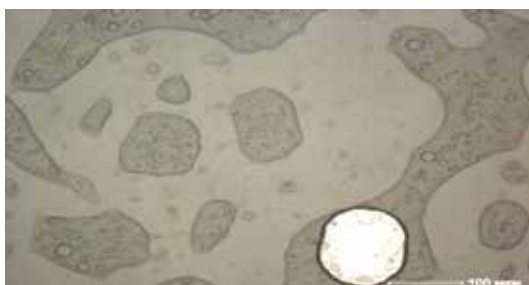


Рис. 11. Эмульсия (образец № 10)

неравномерное темно-серое поле с включениями различной неправильной причудливой вытянутой формы, с непрозрачным содержимым, с неправильными неоформленными краями размером от 100 до 1000 мкм неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа;

зрачным содержимым, с неправильными неоформленными краями размером от 100 до 1000 мкм неравномерно распределенными в видимом поле микроскопа

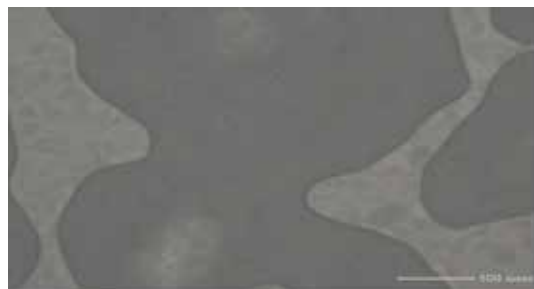


Рис. 12. Эмульсия (образец № 11)

Анализ изображений, сопоставляемый с внешним описанием образцов, а также данные изучения вязко-пластичных свойств различных образцов позволяют сделать выводы о том, что эмульсии, представляющие собой на микрофотографиях равномерное тёмное поле с прозрачными включениями шаровидной или слегка овальной формы с плавными очертаниями, размером не более 50 мкм, равномерно распределенными в видимом поле микроскопа, являются устойчивыми при хранении, имеют хорошие потребительские свойства. При анализе вязко-пластичных свойств образуют петлю гистерезиса.

В свою очередь анализ микропрепаратов с эмульсиями, не отвечающими реологическим требованиям, показал, что эти образцы являются неустойчивыми при хранении и не годны к применению. При анализе вязко-пластичных свойств не образуют петли гистерезиса.

Для установления срока годности исследуемого крем-бальзама. Пять параллельных серий препарата заложили на хранение в естественных условиях [4]. Отбор проб для установления соответствия ГОСТу Р52343-2005 проводили каждые 6 мес. в течение 2-х лет. Затем 1 раз в месяц в течение полугода.

На протяжении 30 месяцев наблюдения отклонений от требований ГОСТа не обнаружено. Таким образом, в соответствии с требованиями действующей НД, установили срок годности крем-бальзама «Сустанорм» в течение 2 лет.

Список литературы

1. Алексеева, Л.И. Новые направления терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева // Фарматека. – 2003. – №5. – С. 20-21.
2. ГОСТ 25276-82. Полимеры. Метод определения вязкости ротационным вискозиметром при определении скорости сдвига. – Введ. 01.01.84 б/о. – М.: Изд-во стандартов, 1993. – 34 с.
3. Изучение реологических свойств гелевых основ производных целлюлозы / Л.М. Ганичева [и др.] // Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы: материалы юбил. межвуз. Науч.-практич. конф. профес.-препод. состава. – Пермь: ПГФА, 2000. – С.150.
4. Методические подходы к экспериментальному изучению дерматотропных средств / Н.Ю. Фролов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009 – Т. 72, №5. – С. 56–60.