

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2012
УДК 615.282.011.3

Обґрунтування складу гелю з настійкою листя гіркокаштана

А.О.Башура, О.Г.Башура, Н.П.Половко

Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології та аромології
Харків, Україна

На підставі проведених досліджень обґрунтовано склад гелю, що містить гуарову камедь, гліцерин, пропіленгліколь, настійку листя гіркокаштана, ефірні олії лимону та м'яти, ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію, гермабен та воду очищену. За результатами експериментальних досліджень запропоновано технологію гелю, проведено аналіз отриманого гелю на відповідність вимогам нормативної документації, визначено термін та умови його зберігання. Вивчено токсиколого-гігієнічні показники безпеки, встановлено відсутність токсичності розробленого засобу.

Ключові слова: гелі, настійка листя гіркокаштана.

ВСТУП

Фармакотерапія захворювань венозної системи — одна з актуальних проблем сучасної медицини й фармації. За даними МОН в Україні, на частку хвороб системи кровообігу доводиться 55% усіх випадків смерті й 32% інвалідності. За останні 10 років захворюваність в Україні хворобами системи кровообігу виросла на 76% [7-9]. Найбільш поширеними є первинні варикози, які розвиваються внаслідок взаємодії багатьох факторів: спадкоємних (порушення в сполучній тканині, неповноцінність венозних клапанів, збільшена довжина вен), гормональних, підвищення тиску у венозній системі й багатьох інших [7]. Тому незважаючи на певний вибір лікарських та лікувально-косметичних засобів для догляду за шкірою ніг при патології венозного кровообігу, актуальним є розробка нових, ефективних і економічно доступних препаратів. Ефективними при фармакотерапії захворювань венозної системи є препара-

ти гіркокаштана (ескузан, екстракт або настійка плодів), які застосовуються при венозних стазах, варикозному розширенні вен, гострих і хронічних тромбофлебитах, трофічних виразках гомілки як антигемороїдальний засіб [10]. За рахунок вентонізуючої дії препарати каштана відновлюють та нормалізують циркуляцію крові у венозних судинах і попереджають розвиток варикозної хвороби. Антиагрегантна й антикоагулянтна дія обумовлюють їх ефективність для профілактики тромбозів. Проти-запальні, протинабрякові й капіляррозміцнюючі властивості, здатність зменшувати проникність плазмолімфатичного бар'єра сприяють швидкій ліквідації симптоматики судинних захворювань. Попередніми дослідженнями, проведеними нами на базі кафедри біології, фізіології та анатомії людини НФаУ, встановлено, що настійка листя гіркокаштана (НЛГК) володіє судинозміцнюючою, тромболітичною, мембраностабілізуючою, протизапальною активністю, збільшує час згортання крові і є перспективною для лікування і профілактики тромбофлебіту, тромбозів та варикозного розширення вен [8].

Метою дослідження було розробити склад та технологію гелю з настійкою листя гіркокаштана.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості форми лікувально-косметичного засобу для догляду за шкірою ніг обрано гель, так як його можна вважати більш оптимальною формою препаратів для місцевого застосування, призначених для даної ділянки шкіри. Це обумовлено рядом переваг гелів у порівнянні з іншими м'якими формами. Гелі легко наносяться, розподіляються на поверхні шкіри, швидко та більш повно вивільняють лікарські речовини, гігієнічні, не забруднюють одяг внаслідок швидкого поглинання та проникності у верхні шари епідермісу, не залишають жирних слідів;

проявляють охолоджуючий ефект, прості у приготуванні [3, 9, 11].

Враховуючи тенденцію до більш широкого застосування в наш час природних гелеутворювачів, нами обрано гуарову камедь [3]. Засоби на основі камеді стабільні в широкому інтервалі рН (від 3 до 12), термостабільні, стійкі при додаванні ряду речовин (етанол, ряд кислот і лугів, електролітів) та ін. [3, 12, 13]. Попередніми дослідженнями визначено, що оптимальними за показниками в'язкості є гелі, що містять гуарову камедь у концентрації від 1,5% до 2,5%, так як вони мають необхідні реологічні та споживчі характеристики [1, 12, 13].

При розробці складу гелю нами були використані фізико-хімічні, реологічні, біофармацевтичні та біологічні дослідження.

Вивчення структурно-механічних властивостей досліджуваних гелів проводили на віскозиметрі BROOKFIELD НВ DV-ІІІ PRO (США) з використанням адаптера ротаційного типу з коаксіальними циліндрами в діапазоні градієнта швидкостей зсуву від $18,6 \text{ с}^{-1}$ до 93 с^{-1} , при температурах 13, 20 та 34°C , які відповідають передбачуваним температурам проведення технологічного процесу виробництва гелів, їх зберігання та застосування. Необхідну температуру забезпечували за допомогою ультратермостата, що входить у комплектацію віскозиметра. Осмотичну активність вивчали методом діалізу через напівпроникну целофанову мембрану. Вимірювання маси внутрішнього циліндра діалізатора з наважкою гелевої основи, яка складала 10,0 г проводили через кожну годину. Кількість рідини, що поглинає гелева основа, виражали у відсотках до маси досліджуваного зразка [3]. Визначення кислотно-лужного балансу (рН) досліджуваних гелів проводили в 10% водному розчині потенціометричним методом на іонометрі (іономір універсальний ЕВ-74) за ДФУ [6]. Вивчення вологоутримуючої здатності зразків гелів проводили ваговим експресметодом по ДФУ шляхом висушування інфрачервоним промінням на вологомірі торсійних терезів ВТ-500 [3, 6]. Відважували 0,2 г зразка гелю і вмикали електричну лампу, розташовану під шалькою. У процесі сушіння в результаті випаровування вологи балансир відхилився від нульового рівня, тому його регулярно доводили до нуля за допомогою важеля. Кінцем сушіння вважали положення, при якому балансир залишався на нульовій точці незалежно від подальшого сушіння. Дослідження проводили протягом 20 хв. Вологовміст визначали за формулою: $u = (G_{\text{вол.}} - G_{\text{сух.}}) / G_{\text{вол.}} \cdot 100\%$, де $G_{\text{вол.}}$ — маса

матеріалу до висушування, г; $G_{\text{сух.}}$ — маса висушеного матеріалу, г.

При дослідженні мікробіологічної чистоти гелів відповідно до ДФУ була використана методика оцінки ефективності антимікробних консервантів [6]. Мікробіологічні дослідження проведено на базі лабораторії мікроорганізмів та живильних середовищ ДЗ «ІМІ ім. І.І.Мечникова АМН України». Вивчення токсикологічних властивостей розробленого гелю проводили на базі лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ. Розроблений засіб тестували за показниками гострої, хронічної токсичності, шкірно-подразнюючої та сенсибілізуючої дії, подразнюючої дії на слизову оболонку очей.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На етапі обґрунтування складу гелю з настійкою листя гіркокаштана нами було проведено вивчення впливу допоміжних та біологічно активних речовин на фізико-хімічні, біофармацевтичні та структурно-механічні властивості гелю з 2% гуарової камеді.

Як відомо, гідрофільні неводні розчинники (ГНР) — гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколи — сприяють розчинності гідрофобних речовин, оптимізації біофармацевтичних та реологічних властивостей лікарських та косметичних засобів, впливають на швидкість набухання гелеутворювачів, забезпечують більш повне на рівномірне вивільнення лікарських та біологічно активних речовин, попереджують випаровування води з гелю під час технологічного процесу та застосування гелю. Для зменшення впливу цих небажаних факторів та оптимізації складу гелевої основи нами було введено гліцерин та пропіленгліколь у загальній кількості 10%, оскільки підвищення концентрації ГНР обумовлює створення на поверхні шкіри неприємної липкої плівки. Вміст ГНР варіювали у співвідношеннях 0:1; 1:1; 1:0. Готували дослідні зразки: №1 — без додавання ГНР; №2 — з 10% пропіленгліколю; №3 — з гліцерином та пропіленгліколем по 5%; зразок №4 — з 10% гліцерину. Як свідчать результати дослідження вологоутримуючої здатності зразків (рис. 1), втрата маси при введенні ГНР знижується. Раціональним є використання комплексу гліцерин:пропіленгліколь у співвідношенні 1:1, оскільки в даному випадку спостерігається втрата вологи, подібна зразку №4, що містить 10% гліцерину.

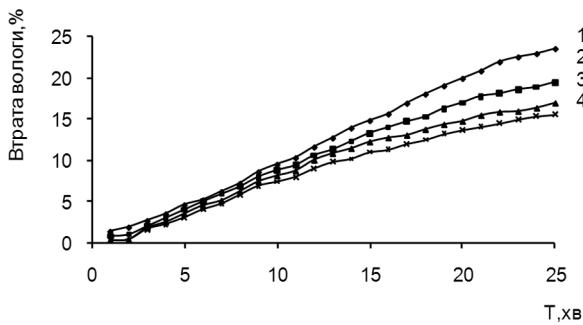


Рис. 1. Дослідження вологостримуючої здатності досліджуваних зразків гелів.

Обґрунтування вмісту ГНР також проводили за результатами визначення їх впливу на осмотичні властивості гелевих основ. Кінетику абсорбції води дослідними зразками гелів, вивчену методом діалізу через напівпроникну мембрану при температурі 34°C, наведено на рис. 2. Показано, що гелеві основи мають невисоку осмотичну активність і абсорбують незначну кількість води, що пов'язано з утворенням просторової сітки гуарової камеді, яка знижує осмотичні властивості неводних розчинників, та подвійною спрямованістю процесів: абсорбцією рідини гелевою основою та дифузією низькомолекулярних ГНР через напівпроникну мембрану [3].

Результати досліджень показують, що 2% гель гуару абсорбує близько 15% води протягом перших чотирьох годин. При додаванні ГНР осмотична активність гелів декілька підвищується. Найбільш виражений вплив на осмотичні властивості гелів проявляє пропіленгліколь, осмотична активність при його введенні підвищується майже в 2 рази. Введення пропіленгліколю та гліцерину в рівних співвідношеннях також сприяє зростанню кількості абсорбованої води з 15% до 27%.

З метою визначення впливу ГНР на структурно-механічні характеристики гелів були досліджені показники в'язкості зразків, побудовані реограми, розраховані значення механічної стабільності (МС) та коефіцієнти динамічного розрідження (Кд). Встановлено, що оптимальне значення МС (близьке до 1) було у зразків №3 — 1,08 та №4 — 1,06; значення Кд для зразка №3 декілька перевищує цей коефіцієнт для зразка №4. Таким чином, основа, що містить пропіленгліколь та гліцерин, забезпечить більш якісний розподіл основи активних речовин та володіє кращими споживчими характеристиками. Реограми гелів, що містять різну кількість ГНР, представлені на рис. 3, демонструють певну зміну структурно-механічних

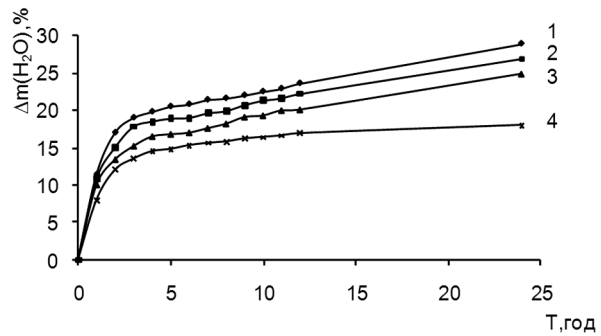


Рис. 2. Кінетика абсорбції води досліджуваними зразками гелів.

властивостей при введенні гліцерину та ПГ, насамперед незначне підвищення в'язкості. Відмічено, що введення ГНР при обраних концентраціях не призводить до зміни типу плинності та тиксотропних властивостей гелів.

Таким чином, на підставі проведених досліджень зразків гелів з різним співвідношенням ГНР було обрано зразок №3, що містить по 5% пропіленгліколю та гліцерину. Даний зразок має задовільні структурно-механічні, осмотичні та споживчі властивості. Крім того, введення обраного співвідношення ГНР попередить висихання гелю та забезпечить його стабільність у процесі зберігання.

Для придання приємного запаху розробленому засобу як віддушку нами було обрано ефірну олію лимону, яка, відповідно до літературних даних, сприяє нормалізації артеріального тиску, знижує рівень холестерину та протромбіну в крові, попереджує варикозне розширення вен, розвиток атеросклерозу та його ускладнень, тому рекомендується для профілактики серцево-судинних захворювань [5]. Крім того, до складу гелю введено ефірну олію м'яти, яка досить часто вводиться в засоби по догляду за ногами: «Гірудовен» («Біокон», Україна), «Есфегол» (ДНЦЛЗ, Україна), «ВЕНОТОН»

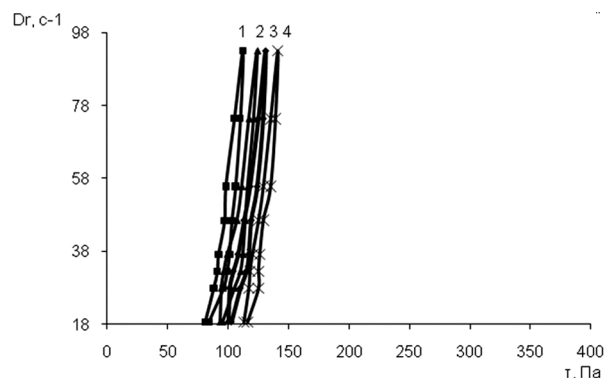


Рис. 3. Реограми гелевих зразків (при 20°C), де: 1 — зразок №1, 2 — №2, 3 — №3, 4 — №4.

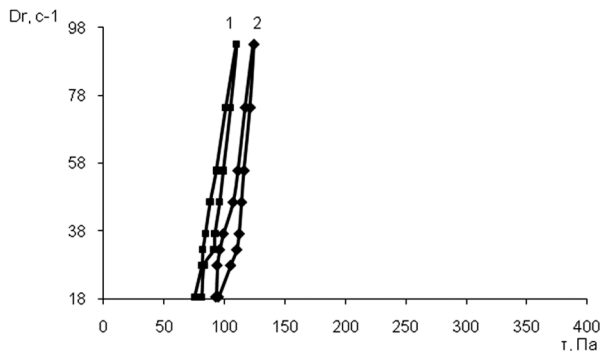


Рис. 4. Реограми гелевих зразків (при $20^\circ C$), де: 1 – гель з НЛГК, ефірними оліями та солюбілізатором, 2 – гелева основа.

(НП «Компанія ДАНА,Я», Україна), «Санта» («Кора», Росія) та ін. Ефірна олія м'яти забезпечує охолоджуючу та незначну знеболюючу дію, проявляє антисклеротичну, спазмолітичну дію, нормалізує мікроциркуляцію крові [5].

Концентрацію ефірних олій обрано на підставі даних літератури та проведених нами досліджень. Необхідні біологічні та органолептичні властивості забезпечуються при введенні ефірної олії лимону в концентрації 0,25%, м'яти – 0,2%. Відомо, що з метою розчинення ефірних олій для введення в гідрофільні гелі раціонально додавати солюбілізатори [3]. Нами обрано один з найбільш розповсюджених солюбілізаторів – ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія в концентрації 0,5%.

В якості активної речовини обрано настойку листя гіркокаштана. Листя гіркокаштана є перспективною заміною субстанцій, що вилучаються з насіння каштана. За біологічною активністю вилучення з листя каштана не поступаються класичним на основі плодів, що доведено проведеними експериментальними дослідженнями [8]. Вагомим аргументом на користь використання листя є простота технологічного

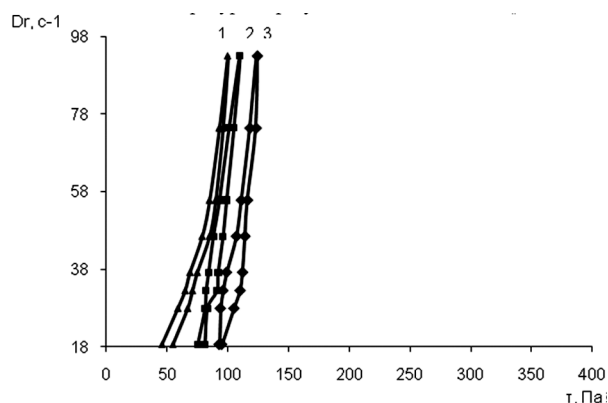


Рис. 5. Реограми гелю при температурі: 1 – $34^\circ C$; 2 – $20^\circ C$; 3 – $13^\circ C$.

процесу та доступність сировини. Концентрація настойки листя гіркокаштана, яку обрано за результатами біологічних досліджень, складає 5%.

Відомо, що додавання активних речовин має суттєвий вплив на реологічні властивості отриманих засобів [1-3, 9]. Проведеними дослідженнями доведено, що при введенні настойки каштана та ефірних олій спостерігається незначна зміна структурно-механічних властивостей гелю, в'язкість та тиксотропні показники знижуються, але субстанції не спричиняють зміни типу плинину гелю порівняно з основою (рис. 4).

Для аналізу залежності структурно-механічних властивостей від температури будували повні реограми плинину розробленого косметичного засобу при температурах $13^\circ C$, $20^\circ C$ та $34^\circ C$. Результати визначення залежності структурної в'язкості від температури, представлені на реограмах (рис. 5) свідчать про те, що при підвищенні температури від $13^\circ C$ до $34^\circ C$ відбувається певне зменшення структурної в'язкості. В дослідному діапазоні температур гель має пластичний тип плинину з нижньою межею плинності. Наявність петель гістерезису, свідчать про незначні тиксотропні властивості дослідного зразку. При підвищенні температури площа петель гістерезису поступово зменшується. На основі чого можна зробити висновок, що оптимальною температурою фасування гелю є $20-34^\circ C$.

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для розробленого гелю при різних значеннях температури ($20^\circ C$ та $34^\circ C$) показало, що в'язкість композиції зменшується зі зростанням градієнта швидкості зсуву (рис. 6). Зниження в'язкості при фізичному впливі забезпечить точність та легкість дозування під час технологічного процесу та оптимальну намазуємість при застосуванні засобу.

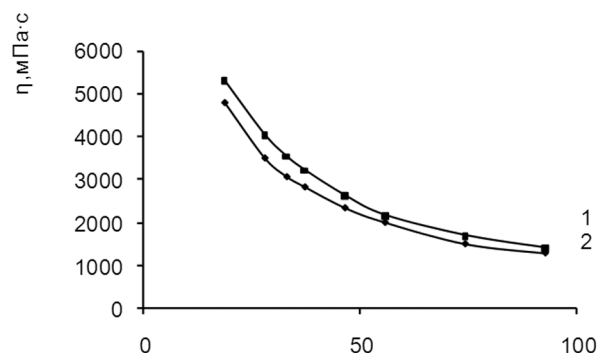


Рис. 6. Залежність структурної в'язкості гелю від градієнта швидкості зсуву при температурі: 1 – $20^\circ C$; 2 – $34^\circ C$.

З метою забезпечення мікробіологічної чистоти гелю до його складу вводили комплексний консервант гермабен, який містить ніпагін, ніпазол та гермаль 115 (імідазоліденсечовину), розчинені в пропіленгліколі. Мікробіологічними дослідженнями визначили, що при концентрації 0,8% гермабен забезпечує необхідний консервуючий ефект і мікробіологічну чистоту розробленого засобу.

На підставі фізико-хімічних та технологічних досліджень з урахуванням наявного на підприємстві обладнання обґрунтовано промислову технологію розробленого гелю, яку стандартизовано в технологічній документації.

Досліджено показники якості розробленого засобу, визначено, що за органолептичними та фізико-хімічними показниками гель відповідає вимогам діючої нормативної документації — СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні» [4]. На підставі результатів визначення стабільності гелю в процесі зберігання за різних умов, а також вивчення органолептичних, фізико-хімічних показників та мікробіологічної чистоти опрацьованого препарату обрано упаковку, умови та термін зберігання.

Відповідно до вимог СанПіН 2.2.9.027-99 розроблений засіб тестували за показниками гострої, хронічної токсичності, шкірно-подразнюючої, сенсibiliзуючої та фотосенсибилізуючої дії, подразнюючої дії на слизову оболонку очей. Експериментально визначено, що гель не проявляє токсичної дії та відповідає вимогам діючої нормативної документації.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених комплексних технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад гелю з настійкою листя гіркокаштана, що містить, (%): гуарову камедь — 2,0, гліцерин — 5,0, пропіленгліколь — 5,0, настійку листя гіркокаштана — 5,0, ефірну олію лимону — 0,25, ефірну олію м'яти — 0,2%, ПЭГ-40 гідрогенізовану рицинову олію — 0,5, гермабен — 0,8, воду очищену — до 100,0.

2. За результатами експериментальних досліджень запропоновано технологію гелю з настійкою листя гіркокаштана, розроблено та затверджено технологічну інструкцію на лікувально-косметичний засіб. Проведено аналіз отриманого гелю на відповідність вимогам нормативної документації, визначено термін та умови його зберігання.

3. Визначено, що гель з настійкою листя гіркокаштана не проявляє токсичних властивостей та відповідає вимогам діючої нормативної документації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова И.И. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения / И.И.Баранова, С.Н.Запорожская // Запорожский мед. журнал. — 2008. — №4 (49). — С. 81-84.
2. Баранова І.І. Порівняльне дослідження структурно-механічних параметрів ряду лікарських та косметичних гелів з метою визначення реологічного оптимуму / І.І.Баранова, Н.П.Половко / Погляд вгору світової науки — 2010: матеріали VI Межд. научно-практ. конф. — София, 17-25 дек. 2010 г. — С. 6-8.
3. Баранова І.І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: дис. ... д-ра. фармац. наук: 15.00.01 / І.І.Баранова. — Х., 2011. — 350 с.
4. Гелі косметичні. Загальні технічні умови: СОУ 24.5-37-103:2004. — [Действительный от 2005-02-01]. — К.: Мінагрополітики України, 2004. — 6 с. — (Стандарт Мінагрополітики України).
5. Девис П. Ароматерапия от А до Я / П.Девис; пер. с англ. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2005. — 672 с.
6. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с; допов. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.; допов. 2. — Х.: РІРЕГ, 2007. — 556 с.; допов. 3. / Держ. п-во «Науково-експертний центр». 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 556 с.
7. Кириенко А.И., Григорян Р.А., Богачев В.Ю. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Флебология. — 2000. — Т.2, №4. — С. 28-32.
8. Малоштан Л.М., Башура А.О., Половко Н.П. Фармакологічне вивчення настійки каштана кінського // Фармацевтичний часопис. — 2009. — №3. — С. 23-35.
9. Назарова О.С. Обґрунтування і стандартизація складу та технології комбінованих препаратів на гелівій основі протизапальної та венозотонічної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / О.С.Назарова. — Х., 2005. — 20 с.
10. Соболева В.А., Самонова Л.Н., Коломиец А.А. Применение каштана конского в научной, народной и гомеопатической медицине. Часть 1 // Провизор. — 2008. — №9.
11. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2-х т. / И.М.Перцев, И.А.Зупанец, Л.Д.Шевченко и др.; под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т.1. — 463 с.; Т.2. — 442 с.

12. Low viscosity hydrogel of guar gum: Preparation and physicochemical characterization / C.L.R. Pablyana, C.R.Rondinelle, F.A.C. Rocha [et al.] // Int. J. Biol. Macromolec. — 2005. — Vol. 37. — №1-2. — P. 99-104.
13. Tantry J.S. Rheological study of guar gum / J.S.Tantry, M.S.Nagarsenker // Indian J. Pharm Sci. — 2001. — Vol. 63. — №1. — P. 74-76.

А.А.Башура, Н.П.Половко, А.Г.Башура.
Обоснование состава геля с настойкой листьев каштана конского. Харьков, Украина.

Ключевые слова: гели, настойка листьев каштана конского.

На основании проведенных исследований обосновано состав геля, содержащего гуаровую камедь, глицерин, пропиленгликоль, настойку листьев каштана конского, эфирные масла лимона и мяты, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, гермабен и воду очищенную. На основании результатов экспериментальных исследований

предложена технология геля, проведен анализ полученного геля на соответствие требованиям нормативной документации, определен срок и условия его хранения. Изучены токсиколого-гигиенические показатели безопасности, установлено отсутствие токсичности разработанного средства.

A.O.Bashura, N.P.Polovko, O.G.Bashura.
Foundation of the gel with the infusion of the leaves aesculus. Kharkiv, Ukraine.

Key words: gels, tincture leaves aesculus.

On the basis of the research reasonably gel composition containing guar gum, glycerin, propylene glycol, and tincture leaves aesculus, essential oils of lemon and mint, PEG-40 hydrogenated castor oil, hermbaben and purified water. According to the results of experimental studies suggested technology gel, the obtained gel was analyzed for compliance with documentation, terms and conditions of its storage defined. We have studied the toxicological safety record; absence of toxicity of developed product was established.

Надійшла до редакції 24.12.2011 р.