

Структурно-механические свойства защитной пленки с алоэ экстрактом жидким и актовегином

В.М. Кищенко, Э.Ф. Степанова, В.В. Верниковский, И.М. Привалов

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета;
Российская Федерация, 357532, Ставропольский край, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кищенко Виктория Михайловна – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, учебный мастер кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института. Тел: +7 (928) 810-60-75. E-mail: viktoriya.kishchenko@yandex.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, академик РАЕ, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел: +7 (8793) 39-10-88. E-mail: EFStepanova@yandex.ru

Верниковский Владислав Владиславович – доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, кандидат биологических наук. Тел: +7(8793)39-10-88. E-mail: v.v.vernikovsky@mail.ru

Привалов Игорь Михайлович – доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, кандидат биологических наук. Тел: +7(8793) 39-10-88. E-mail: igor.private@yandex.com

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время в различных областях медицины и косметологии существенно возросла популярность таких средств лечения, как пленки. Несмотря на функциональное разнообразие рассматриваемой лекарственной формы, основой для всех пленок являются полимеры различного происхождения. Чаще всего пленки изготавливают на основе целлюлозы и её производных. Нами разработаны дерматологические пленки на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с алоэ экстрактом жидким и актовегином.

Цель исследования – изучение реологических характеристик при выборе оптимального состава вспомогательных веществ для создания дерматологической пленки, содержащей природную композицию с экстрактом алоэ жидким и актовегином.

Материал и методы: Для проведения исследования использовали ротационный вискозиметр Fungilab PREMIUM со шпинделем TR 9 и адаптером для образца малого объема.

Результаты. С помощью статистической обработки данных получили величину динамической вязкости η (Па·с), величину напряжения сдвига τ (Па), а также скорость сдвига $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). На основе этих показателей построены кривые течения и кривые вязкости экспериментальных образцов и проведен их комплексный анализ.

Заключение. Полученные кривые течения и вязкости позволили выделить образцы пленочной массы для дальнейших исследований.

Ключевые слова: пленки, структурно-механические свойства, текучесть, реология, полимеры.

Для цитирования: Кищенко В.М., Степанова Э.Ф., Верниковский В.В., Привалов И.М. Структурно-механические свойства защитной пленки с алоэ экстрактом жидким и актовегином. Фармация, 2018; 67 (6): 30–34. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-06>

THE STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF A PROTECTIVE FILM WITH AN ALOE LIQUID EXTRACT AND ACTOVEGIN
V.M. Kishchenko, E.F. Stepanova, V.V. Vernikovskiy, I.M. Privalov
Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Pr., Pyatigorsk, Stavropol Territory
357532, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Viktoria M. Kishchenko – postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the State Pedagogical University of Volgograd State

Medical University, an educational master of the department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University. Tel: +7 (928) 810-60-75. E-mail: viktoriya.kishchenko@yandex.ru

Eleonora F. Stepanova – Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the State Pedagogical University of Volgograd State Medical University, Academician of RAE, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel: +7 (8793) 39-10-88. E-mail: EFStepanova@yandex.ru

Vladislav V. Vernikovskiy – Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the State Biological University of Volgograd State Medical University, Ph.D. Tel: +7 (8793) 39-10-88. E-mail: v.v.vernikovskiy@mail.ru

Igor M. Privalov – Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the FGBOU VO VolgGMU, Ph.D. Tel: +7 (8793) 39-10-88. E-mail: igor.private@yandex.com

SUMMARY

Introduction. Currently, treatment products, such as films, have substantially increased in popularity in various fields of medicine and cosmetology. Despite the functional diversity of the considered dosage form, the basis for all films is polymers of different origin. The films are most frequently made on the basis of cellulose and its derivatives. The authors have designed dermatological films based on hydroxypropyl methyl cellulose with an aloe liquid extract and actovegin.

Objective: to investigate the rheological characteristics when selecting the optimal composition of excipients to design a dermatological film containing a natural composition with an aloe liquid extract and actovegin

Material and methods. A Fungilab PREMIUM rotational viscometer with a TR 9 spindle and a small sample adapter was used in the investigation.

Results. Statistical data processing could have the dynamic viscosity η (Pas) and the shear stress τ (Pa), as well as the shear rate γ (sec^{-1}). These indicators were used to construct the flow curve and viscosity one of experimental samples and their complex analysis was carried out.

Conclusion. The obtained flow and viscosity curves could identify film mass samples for further investigations.

Key words: films, structural and mechanical properties, fluidity, rheology, polymers.

For citation: Kishchenko V.M., Stepanova E.F., Vernikovskiy V.V., Privalov I.M.. The structural and mechanical properties of a protective film with an aloe liquid extract and actovegin. Farmatsiya (Pharmacy), 2018; 67 (6): 30–34. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-06>

Введение

Биологически активные вещества природного происхождения с древних времен и по сей день используются в различных лекарственных и косметических формах. Алоэ древовидное (*Aloe arborescens* Mill.) – один из многочисленных представителей рода алоэ. Более 50 лет в медицинской практике используется водный экстракт листьев алоэ [1].

Актовегин – биологический препарат, произведенный Nycomed GmbH, который в 2015 г. был принят Takeda Pharmaceutical Ltd [2]. Он имеет 60-летнюю историю безопасного использования для лечения различных повреждений, начиная от дефектов кожного покрова и заканчивая нарушениями мозгового кровообращения [3, 4, 5, 6, 7].

Создание аппликационных лекарственных форм (ЛФ) в настоящее время – одно из перспективных направлений. Лекарственные и косметические пленки представляют собой одну из таких развивающихся форм. Пленки лекарственные – это твердые, эластичные пластинки разной формы и толщины, изготовленные из веществ синтетического и биологического проис-

хождения, в составе которых есть лекарственные вещества, предназначенные для наружного применения [8]. В последние годы пленки широко применяются в разных областях отечественного и зарубежного фармацевтического рынка. Наиболее интенсивное распространение они получили в стоматологии (пленки дентальные Диплен-Дента, пленка для рентгенографии ротовой полости CARESTREAM и др.) и офтальмологии (пленки с фибринолизинном). Известны их положительные качества: пролонгированное действие ЛВ; поддержание постоянной концентрации ЛВ; возможное снижение терапевтически активной дозы ЛВ; уменьшение или исключение побочных эффектов; лекарственное вещество проникает в системный кровоток с уменьшенным эффектом первого прохода печени; удобство применения из-за уменьшения частоты приема, пленки эффективны и удобны при самостоятельном применении пациентом [9].

В дерматологии косметические и лекарственные пленки пока применяются ограниченно. Для расширения ассортимента и возможностей импортозамещения созданы дерматологические пленки защитного действия. В качестве основы в

лекарственных и косметических пленках используются полимеры, получаемые путем переработки сырья животного происхождения (желатин, коллаген), экстрагированные из растительных источников (агар-агар, крахмал), а также химически синтезированные (метилцеллюлоза и ее производные, полимеры на основе винилхлорида и др.). Так, например, целлюлоза широко изучена. Она является одним из наиболее распространенных биополимеров в растительных клеточных стенках и состоит из блоков β -D-глюкозы, соединенных β -(1-4)-глюкозидными связями. Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) представляет собой потенциальное биodeградируемое производное целлюлозы, которое образует пленки с барьером для гидрофобного соединения и обладает очень хорошими механическими свойствами, а также характеризуется хорошей растворимостью в воде и отсутствием вкуса [10]. Согласно данным литературы, в качестве основы при разработке дерматологических пленок защитного действия целесообразно было использовать ГПМЦ.

Так как расплавы полимеров не только вязкие, но и в значительной степени упругие, реше-

но было исследовать структурно-механические свойства полученных образцов пленочных масс различных составов [11]. Разрабатываемый продукт должен оставаться стабильным на всех стадиях производства – особенно при прохождении продукта по трубопроводу, экструзии из туб и фасовке [11].

Цель исследования – изучение реологических характеристик при выборе оптимального состава вспомогательных веществ для создания дерматологической пленки, содержащей природную композицию с экстрактом алоэ жидким и актовегином.

Материал и методы

Объекты исследования – образцы пленочной массы, приготовленные путем последовательного введения ингредиентов в основу (гидроксипропилметилцеллюлоза + вода) с последующим перемешиванием. Составы представлены в табл. 1.

В ходе исследования использовали ротационный вискозиметр модели Fungilab PREMIUM H со шпинделем TR 9 и адаптером для образца малого объема при температуре 19–21 °С. Данные были

получены с помощью программы Fungilab Data Boss (version 1.0.16, Fungilab).

После элиминации пузырьков газа с помощью вакуумирования исследуемые образцы поочередно помещали в цилиндр ротационного вискозиметра. Исследования осуществлялись в диапазоне скорости вращения шпинделя от 0,1 до 250,0 об/мин. Экспозиция на каждой ступени составляла 10 мин.

В ходе измерения подобраны несколько подходящих моделей течения жидкостей с процентом достоверности для каждого образца: Bingham, Casson (Standart), NCA/CMA Casson, Power Law, IPC Paste. Достоверность вышеперечисленных моделей для каждого исследуемого образца представлена в табл. 2.

Из таблицы 2 видно, что показатели достоверности выше у первых двух моделей

Составы пленочной массы, в %

Действующие и вспомогательные вещества	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Алоэ экстракт жидкий	0,10	0,10	0,10	0,10
Актовегин	0,04	0,04	0,04	0,04
Venecel E50-PHARM	0,12	0,12	0,12	0,12
Пласдон К 29/32	0,01	–	0,01	–
Коллидон F90	0,01	0,01	–	–
Мирамистин	0,10	0,10	0,10	0,10
Глицерин	0,10	0,10	0,10	0,10
Вода очищенная	99,52	99,53	99,53	99,54

Таблица 1

Достоверность результатов экспериментов

Название модели	Достоверность, %			
	образец 1	образец 2	образец 3	образец 4
Bingham	99,76	99,86	99,73	99,87
Casson (Standart)	99,84	99,60	99,68	99,91
NCA/CMA Casson	99,84	99,60	99,68	99,91
Power Law	97,84	75,32	85,94	96,93
IPC Paste	97,84	75,32	85,94	96,93

Таблица 2

– Bingham и Casson (Standart). Именно по этим 2 моделям оценивали пленочные массы. Модель NCA/CMA Casson также показала высокий результат, но она применяется ограниченно и, как правило, в частных случаях, поэтому ее не рассматривали.

Модели течения образцов 2 и 3 соответствует уравнение Bingham:

$$\tau = \tau_0 + \eta\gamma \quad (1),$$

где τ – напряжение сдвига; τ_0 – предел текучести; η – вязкость; γ – скорость сдвига.

Модель Bingham предполагает идеально пластичный тип течения: при превышении предела текучести значения скорости сдвига становятся пропорциональны напряжению сдвига. При напряжении меньшем, чем предел текучести, подобные среды не способны двигаться, что обусловлено их структурой [12].

Для образцов 1 и 4 (модели Casson (Standart) применяется уравнение:

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\eta\gamma} \quad (2),$$

где τ – напряжение сдвига, τ_0 – предел текучести, η – вязкость, γ – скорость сдвига.

Подобная модель течения предполагает образование длинных цепей между частицами дисперсной фазы за счет сил взаимодействия. При малых скоростях сдвига цепи находятся в движении, образуя нить. Однако при постепенном увеличении скорости сдвига цепь частиц разрывается. При очень высоких скоростях сдвига структура полностью разрушается. Массы с подобным течением называют не идеально пластичными [12].

Результаты и обсуждение

Приведенные в табл. 2 показатели достоверности позволяют оценить влияние вспомогательных веществ на характер течения пленочных масс. Коллидон F90 и Пласдон K29/32, находящиеся в образцах 2 и 3, преобразовывают характер течения в модель Bingham, а при их совместном присутствии (образец 1) получается модель течения массы Casson (Standart), такая же, как и у образца 4, не содер-

жащего этих полимеров. Таким образом, можно предположить, что при наличии 3 полимеров в пленочной массе – ГПМЦ, Коллидона F90 и Пласдона K29/32 – структура меняется. При применении минимальной силы для продвижения массы по трубам молекулярная сетка полимеров разрушается для того, чтобы масса могла свободно течь, но после экструзии структура полимеров восстанавливается аналогично образцу 4. Вероятно, что при добавлении к пленочной массе на основе ГПМЦ Коллидона F90 или Пласдона K 29/32 образуется комплекс, изменяющий характер течения.

Построенные в результате статистической обработки кривые течения (рис. 1,2) позволили определить, что образцы 2 и 3 пленочных масс яв-

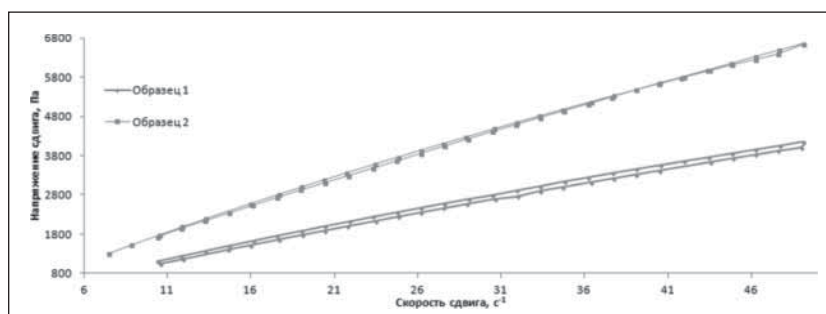


Рис. 1. Кривые течения исследуемых образцов пленочных масс

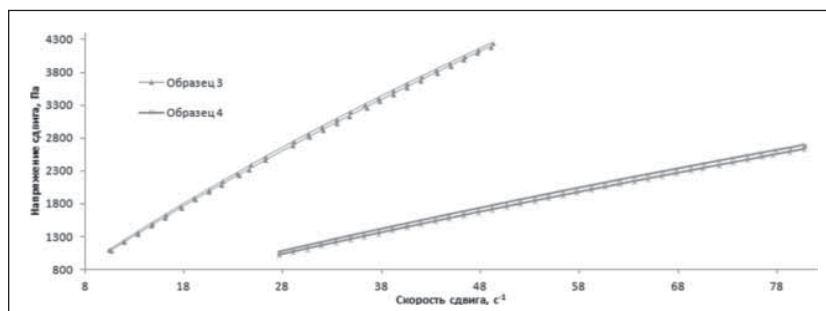


Рис. 2. Кривые течения исследуемых образцов пленочных масс

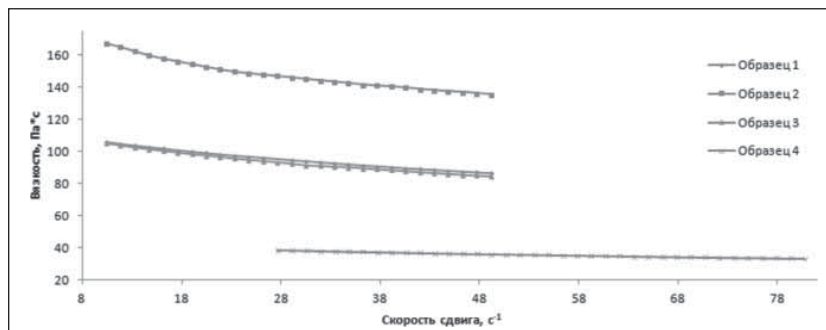


Рис. 3. Кривые вязкости исследуемых образцов пленочных масс

ляются идеальными пластичными жидкостями, а образцы 1 и 4 – псевдопластичны.

Кривые вязкости на рис. 3 наглядно демонстрируют существенные различия в вязкости рассматриваемых образцов, обусловленные наличием вспомогательных веществ.

Образец 2, содержащий Пласдон К 29/32, показал достаточно высокую вязкость. Подобная пленочная масса потребует при производстве больших затрат энергии на этапе прохождения по трубопроводу, что скажется негативно на экономической составляющей. Значения вязкости образцов 1 и 3 практически совпали, а образец 4 наоборот продемонстрировал самую низкую вязкость.

Заключение

Исследуемые образцы 2 и 3 обладают схожими структурно-механическими свойствами. Образец 2, оказавшийся наиболее вязким, не удовлетворяет экономическим требованиям производства. Образец 4 показал отличные результаты, но полученная лекарственная форма из такой пленочной массы не имеет достаточной фармацевтической доступности, что выявили дальнейшие исследования. Поэтому образцы 1 и 3 пленочной массы, продемонстрировавшие в ходе эксперимента оптимальные структурно-механические свойства, могут быть рекомендованы для производства защитных пленок с экстрактом алоэ и актовегином. Кроме того, необходимы последующие технологические исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Basta P., Pilaczynska-Szczesniak L., Woitas-Slubowska D., Skarpanska-Stejnborn A. Influence of Aloe Arborescens Mill. Extract on Selected Parameters of Pro-oxidant-Antioxidant Equilibrium and Cytokine Synthesis in Rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2013; Jan 23: 388–98.
2. Takeda, Japan. Takeda official website-products. Available at: <http://www.takeda.com.ru/en/products>. Accessed March 30, 2017.

3. Lee P., Alvin Kwan A., Smith P.M., Len Nokes L. Should We Treat Soft Tissue Injuries with Actovegin? *EC Orthopaedics.* 2016; Nov 4.4: 600–4.
4. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin(R): a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 80–8.
5. Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2014;18:1623–30.
6. Talypov A.E., Ioffe Iu.S., Miatchin M.Iu., Kuksova N.S. Actovegin in the treatment of brain injuries of mild and moderate severity. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2008;108(8):20–3.
7. Stelmakh A., Abrahamovych O., Cherka A. Highly purified calf hemodialysate (Actovegin®) may improve endothelial function by activation of proteasomes: a hypothesis explaining the possible mechanisms of action. *Med Hypotheses.* 2016;95:77–81.
8. Алексеев, К. В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы: учебное пособие / К. В. Алексеев, С. А. Кедик, Е. В. Блынская, Е. Е. Лазарева, Н. А. Уваров, В. К. Алексеев, Н. В. Тихонова. М.: 2011. 76 с. [Alekseev K.V., Kedik SA, Blynskaya EV, Lazareva Ye. E., Uvarov NA., Alekseev V. K, Tikhonova N. V. Pharmaceutical technology. Solid dosage forms: a study guide. M.: 2011: 76 p. (in Russian)]
9. Кищенко, В. М. Разработка состава и стандартизация дерматологических пленок с алоэ и актовегином. В. М. Кищенко. Сб. матер. Междунар. науч. конф. «Молодые ученые – медицине» (20–21 мая). 2016; 136–9. [Kishchenko V. M., Development of the composition and standardization of dermatological films with aloe and actovegin. Collection of materials of the International Scientific Conference «Young Scientists – Medicine». 2016, May;136–9. (in Russian)]
10. Rubilar, J. F., Zuniga, R. N., Osorio, F., and Pedreschi, F., Physical properties of emulsion based hydroxypropyl methylcellulose/whey protein isolate (HPMC/WPI) edible films. *Carbohydr Polym.* 2015; Jun 5;123: 27–38.
11. Веретенникова, М. А. Структурно-механические исследования в разработке карандашей. М.А. Веретенникова, Э.Ф. Степанова, С.И. Провоторова, А.А. Смирных. Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]: 2015; 4: 489. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21279> (дата обращения: 14.08.2015) [Veretennikova M.A., Stepanova E.F., Provotorova S.I., Smirnykh A.A. Study of structural-mechanical properties under development of pencils. Modern problems of science and education [Electronic resource]: 2015; 4: 489. URL: <https://science-education.ru/en/article/view?id=21279> (in Russian)]
12. Кузнецов, О. А. Реология пищевых масс: Учебное пособие. Кузнецов О.А., Волошин Е.В., Сагитов Р.Ф. Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005: 46–7. [Kuznetsov O.A., Voloshin E.V., Sagitov R.F. Rheology of food masses: Textbook / Kuznetsov OA, – Orenburg: GOU OSU, 2005: 46–7 (in Russian)]

Поступила 12 апреля 2018 г.