

УДК 615.451.23:616.5

## ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВИГЛЯДІ МІКРОЕМУЛЬСІЙ

Є.В. Гладух, В.І. Чусшов

Національна фармацевтична академія України

Розробка лікарських препаратів для місцевої терапії залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [1]. Серед численних лікарських форм для терапії гнійно-запальних уражень шкіри м'які лікарські форми займають провідне положення.

Носіями діючих речовин для виробництва м'яких лікарських форм використовують гідрофобні, гідрофільні та емульсійні основи. Останні на сучасному етапі знаходять все більше застосування.

Вимоги до емульсій варіюють у широких межах як у відношенні фізичних властивостей, так і сенсорних характеристик [3]. Поширеність емульсій пов'язана із прагненням споживачів до простого і зручного способу застосування лікарських препаратів, а також з безперечною перевагою у вивільненні лікарських субстанцій з основи [4]. Перевагами емульсій перед іншими типами м'яких лікарських форм є [2]:

- відсутність відчуття жирності, оскільки емульсія тонкодисперсна;
- можливість включення різних за розчинністю лікарських речовин;
- можливість досягати будь-яких, у тому числі й важкодоступних, поверхонь;
- збереження фізіологічної функції шкіри;
- забезпечення необхідної консистенції, оптимальної реологічної властивості.

В основі створення емульсійних препаратів лежить концепція міні- та мікроемульсій. Останні для розроблювачів привабливі, насамперед, тим, що їх легко можна модифікувати, створюючи на їхній основі найрізноманітніші препарати.

Емульсія є дисперсією рідини (дисперсна фаза) в іншій рідині (безупинна фаза), вони в принципі не можуть змішуватися. У випадку дисперсії водяної і масляної фаз результатом стане емульсія типу «олія у воді» (о/в) або «вода в олії» (в/о). Стабільність емульсії визначається розміром крапельок, відносною щільністю і в'язкістю обох фаз. Кінетична стабільність емульсії залежить від емульгатора, що знижує міжфазовий натяг між олією і водою.

Змішуючи олію, воду й емульгатор, можна отримати різні фізичні форми. Деякі з них монофазні. До них

відносяться мицелярні і оберненомицелярні розчини, рідкокристалічні фази і мікроемульсії. Поліфазні форми представлені емульсіями різних типів і консистенцій, а також гель-фазами, що розташовані поблизу монофаз або перебувають у рівновазі з ними.

Якщо на так званій третинній фазовій діаграмі Гіббса відкладати концентрації води, олії і емульгатора, то виявляється, що емульсії від в'язкої до дуже в'язкої займають досить велику площу. У даному випадку мова йде про тверді, м'які і проміжні за властивостями емульсії типу о/в або в/о. Вони виготовляються при енергійному перемішуванні й ретельному контролюванні температури і своїми властивостями зобов'язані вибору олійної і водяної фаз, їх співвідношенню і полярності, структурі і якості емульгатора, що підганяє фази одна до одної.

Рідкі емульсії, або мініемульсії, існують на межі між ізотропними мицелями, мікроемульсіями й молочними емульсіями. Розмір крапельок варіює від 0,1 до 10 мкм.

Цей інтервал якоюсь мірою перекривається з областю мікроемульсії, що має найменші крапельки, і макроемульсії з більшими краплями. Колір мікроемульсій — від блакитного до білуватого. У світловий мікроскоп неважко визначити розподіл часток.

У результаті виробничого процесу необхідно одержати монодисперсну фазу з розміром часток менше 10 мкм. Щоб приготувати емульсію, обидві фази звичайно нагрівають і піддають великому впливу напруження зсуву (інтенсивній гомогенізації). Однак навіть такий потужний енергетичний вплив не гарантує стабільності мікроемульсій.

Метою роботи була розробка і дослідження емульсійної мазевої основи для виробництва мазі альтанової.

### Методи дослідження

Вибір інгредієнтів визначався необхідністю урівноважити щільності обох фаз і якомога сильніше знизити міжфазовий натяг. Олійною фазою було вибрано масло вазелінове. Емульгаторами слугують спирти синтетичні первинні фракції  $C_{16}$ – $C_{18}$  і препарат ОС-20. Міжфазовий натяг між водною фазою з 8 % суміші емульгаторів і 20 % олійної фази досягає 15 мН/м.

Емульсії готували класичним способом: водну і олійну фази нагрівали окремо до температури 80 °С. Емульга-



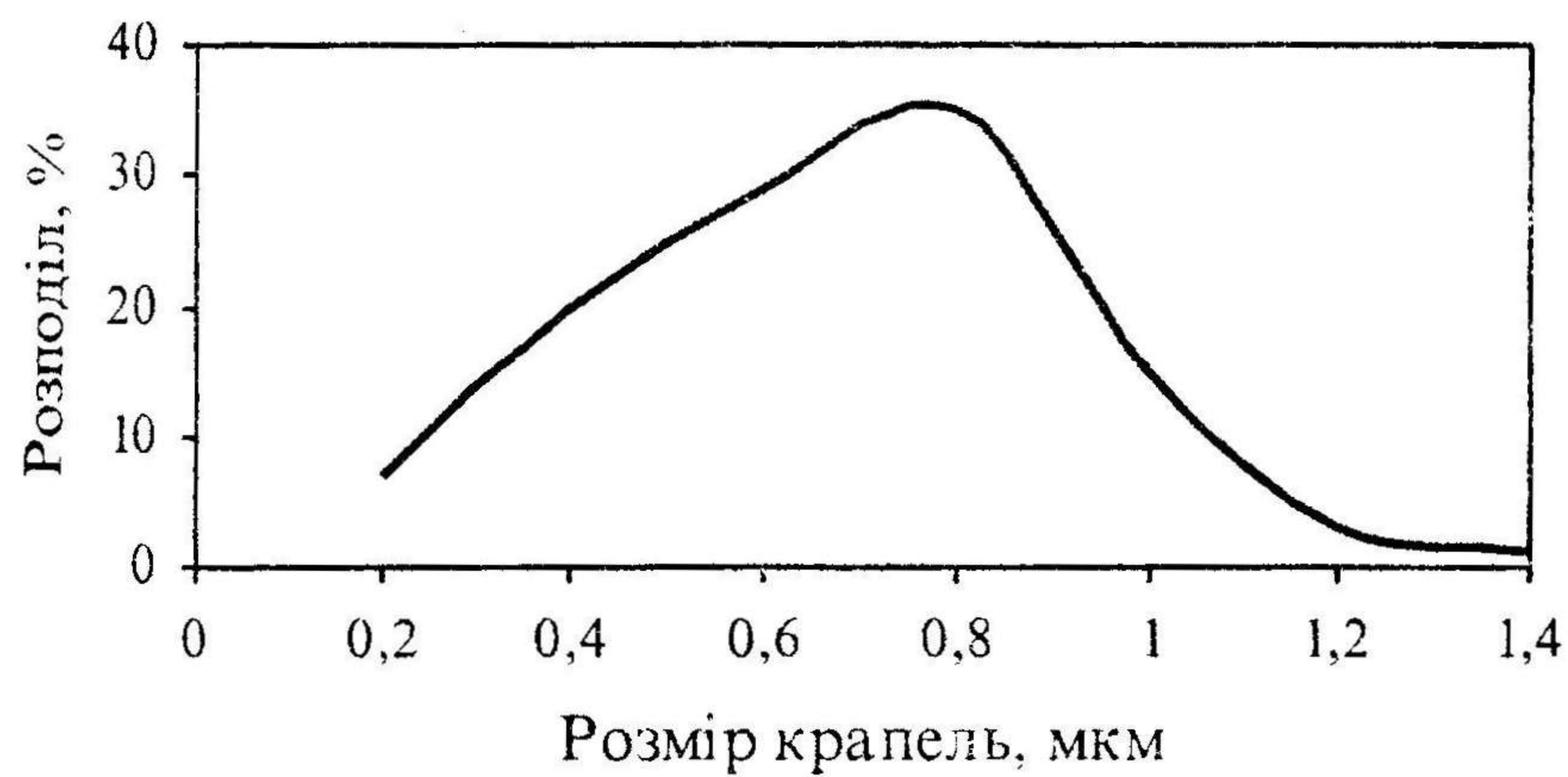


Рис. 1. Розподіл крапель за розмірами дисперсної фази в 20 % емульсії масла вазелінового

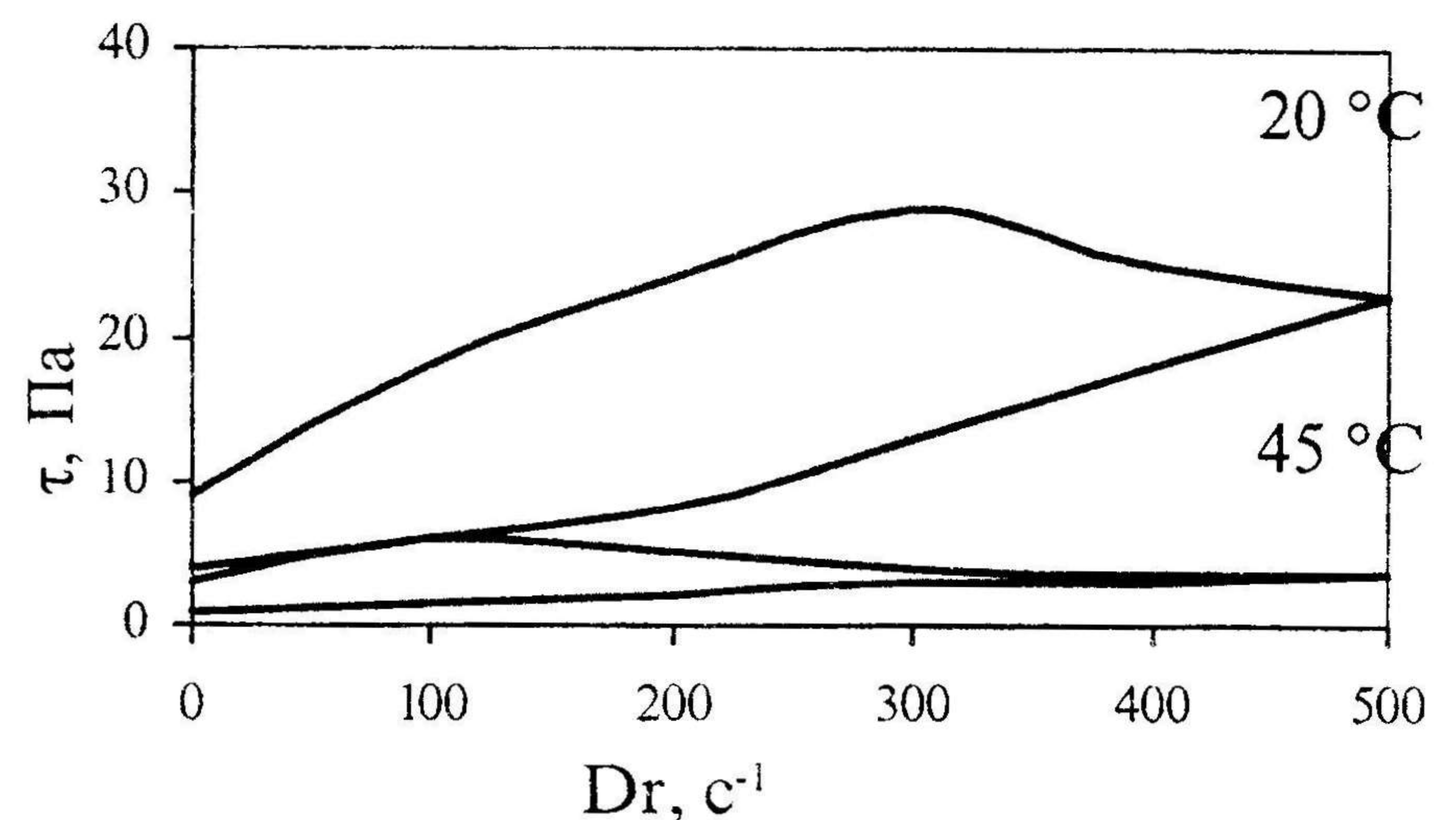


Рис. 2. Профіль текучості 20 %-ної мікроемульсії масла вазелінового

тори вводили до олійної фази. Водну фазу додавали при помірному перемішуванні до олійної фази, а потім проводили гомогенізацію до повного охолодження емульсійної основи.

Тести на стабільність проводили при кімнатній температурі, при температурі вище і нижче кімнатної, а також у вигляді циклів заморожування і відтаювання. У кінці емульсію центрифугували 10 хв при температурі 25°C і швидкості 10 000 об/хв.

Реологічні характеристики досліджували на ротатійному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина).

Розмір часток визначали за допомогою лічильника «Nano-Sizer Coultronics» (Франція).

#### Результати та обговорення

За розміром часток одержана емульсія практично монодисперсна (рис. 1). Середній розмір крапель 0,8 мкм. Практично відсутні краплі дисперсної фази менші за 0,2 і більші за 1,5 мкм.

Емульсія як після виробництва, так і після витримання 30 днів при температурі 4, 22, 45°C, а також після п'яти циклів заморожування/відтаювання (інтервал температур від -10 до +45°C) була стабільною. Це ж стосується і стабільності після центрифугування емульсії.

Вивчення реологічного профілю емульсії вказує на потенційну стабільність системи. У композиції, що вивчається, напруження зсуву ( $\tau$ ) збільшується зі швидкістю зсуву ( $Dr$ ) до досягнення максимуму: мікроемульсія виявляє тиксотропні властивості. З підвищенням температури тиксотропні властивості

емульсії зменшуються. Максимум напруження зсуву зменшується із зростанням температури і наближується до більш низьких швидкостей зсуву, стаючи в той же час більш плоским (рис. 2).

Ця поведінка відображається також у профілі в'язкості емульсії. Тиксотропність мікроемульсії сприяє її стабільності при зберіганні, а також механічній стійкості.

Емульсія має межу текучості близько 2 Па (25 °C), що дуже типово для рідких емульсійних систем. Мікроскопія одержаної емульсії показала тонкодисперсну структуру.

Таким чином розроблена емульсійна мікроемульсія на основі 20 %-го масла вазелінового виявила невисоку консистенцію при високій стабільності, що свідчить про необхідність корегування структурно-механічних властивостей за рахунок неводних розчинників, таких як пропіленгліколь, гліцерин або поліетиленоксид-400.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено емульсійну систему на основі 20 %-го масла вазелінового по розподілу часток за розмірами. Розроблена система являє собою монодисперсну емульсію з середнім розміром крапель близько 0,8 мкм.

2. Встановлено, що емульсія є стабільною протягом тривалого часу при різних умовах температурного режиму від -10 до +45 °C.

3. Досліджені структурно-механічні показники емульсії, що характеризують розроблену систему як тиксотропну, з низькими реологічними показниками, що обумовлює використання неводних розчинників для підвищення консистентних властивостей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лянунов М.О., Безугла О.П. // Ліки України.— 1997.— № 2.— С. 22–25.
2. И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. проф. И.М. Перцева И.А. Зупанца.— В 2 т.— Т. 2.— Х.: НФАУ, 1999.— 431 с.
3. Чижова Е.Т., Михайлова Г.В. Медицинские и лечебно-косметические мази: Уч.-метод. пособие.— М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999 — 404 с.
4. Ярних Т.Г., Лукієнко О.В. // Вісн. фармації.— 2001.— № 3.— С. 56.