

УДК: 615.454.1:547.636.5:615.451.2

УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ

Зуйкіна Є. В., Половко Н.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В даний час серед різних груп лікарських препаратів, що реалізуються аптечними підприємствами, значне місце займають м'які лікарські форми та лікувальна косметика [5]. Для їх приготування, в екстемпоральній рецептурі використовують мазеві основи, до складу яких входять допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування. Основа для МЛФ не є індиферентним компонентом лікарської форми, вона впливає на швидкість і повноту вивільнення діючих речовин і таким чином може впливати на їх терапевтичний ефект. Основа повинна бути хімічно і біологічно індиферентною і зберігати консистенцію ЛФ. Виходячи цього, перспективною є створення емульсійних основ, які відповідають усім вимогам та потребам ринку.

Нами було проаналізовано асортимент емульгаторів які використовуються для створення емульсійних основ 2 роду, та які дозволені до використання в аптечній практиці (наказ МОЗ № 8 від 15.01.2003 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів»).

Мета дослідження. Метою даного дослідження є вивчення впливу концентрації цетилстеарилового спирту на властивості емульсійних основ 2 роду.

Методи дослідження.

Для створення емульсійної основи 2 роду в якості емульгаторів нами обрано – сорбітан олеат (PhEur) (Span 80) [3], сорбітан моностеарат (PhEur) (Span 60) [3], цетилстеариловий спирт, cetostearyl alcohol (PhEur) [3], основи містили олію кукурудзяна (PhEur) [3] та воду очищену (ДФУ 2.0) [1].

Спираючись на попередні дослідження зі створення рецептури емульсійної основи 2 роду для підвищення консистентних властивостей і зменшенні сумарної концентрації емульгуючої суміші було використано емульгатор 2 роду цетилстеариловим спиртом який додатково виконує роль ущільнювача.

При розробці складу емульсійних основ використовували наступні критерії якості: органолептичні та сенсорні властивості, термо- та колоїдна стабільність, значення рН та низка реопараметрів.

Визначення колоїдної стабільності проводили центрифугуванням протягом 5 хв. при частоті обертів 6000 c^{-1} . Термостабільність визначали в умовах термостату (ТС-80 М-2) при температурі $42,5 \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 7 діб [2]. Визначення рН модельних зразків проводили потенціометричним методом у 10 % водному вилученні з крему на рН-метрі рН 150 МИ (РФ). Тип отриманої емульсії визначали методом розведення. Реологічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) в діапазоні швидкостей зсуву від $18,6\text{ c}^{-1}$ до 93 c^{-1} (шпіндель SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) при температурі 20°C [5].

Механічну стабільність (МС) зразків розраховували, як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) [4]:

$$МС = \tau_1 / \tau_2,$$

Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100\%}{\eta_{18,6}},$$

де $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 18,6 с⁻¹; $\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 с⁻¹.

Отримані результати та їх обговорення. Дослідні зразки готували за наступною технологією: попередньо відважували інгредієнти та сплавляли на водяній бані з урахуванням температури плавлення; суміш емульгаторів сорбітан олеат (температура плавлення: 65-75° С), цетилстеариловий спирт (температура плавлення: 50-60°С) та сорбітан моностеарат (температура плавлення: 50-60°С) нагрівали на водяній бані до температури 80–90°С додавали до неї олію кукурудзяну. Паралельно нагрівали воду до температури 80–90°С. Потім до масляної фази додавали поступово воду й емульгували за допомогою гомогенізатора (Homogenizer HG-15A) (3000 об/хв.) до отримання однорідної маси. Фізико-хімічні дослідження отриманих зразків проводили через 24 год. після повного охолодження та структурування системи.

Попередніми дослідження визначено межі концентрацій емульгаторів : Span 80 - 6-10 % та Span 60 4-6%, при якій отримані основи були стабільними та мали від рідкої до густої кремоподібної консистенцію. З метою встановлення можливості підвищення в'язкості при мінімально-можливому вмісті суми вищезазначених емульгаторів обрано склад, що містив Span 80 - 6 % та Span 60 - 4%. Вміст цетилстеарилового спирту варіювали від 1 до 5 %. Концентрація олії кукурудзяної становила 50%, так як збільшувати її вміст є недоцільним. Склад експериментальних зразків емульсійних основ наведено в табл.1.

Таблиця 1

Склад експериментальних зразків емульсійних основ

Інгредієнти, %	1	2	3	4
№ зразка				
Олія кукурудзяна	50			
Span 80, Sorbitan oleate	6	6	6	6
Span 60, Sorbitan monostearate	4	4	4	4
Цетилстеариловий спирт	-	1	3	5
Вода очищена	до 100			

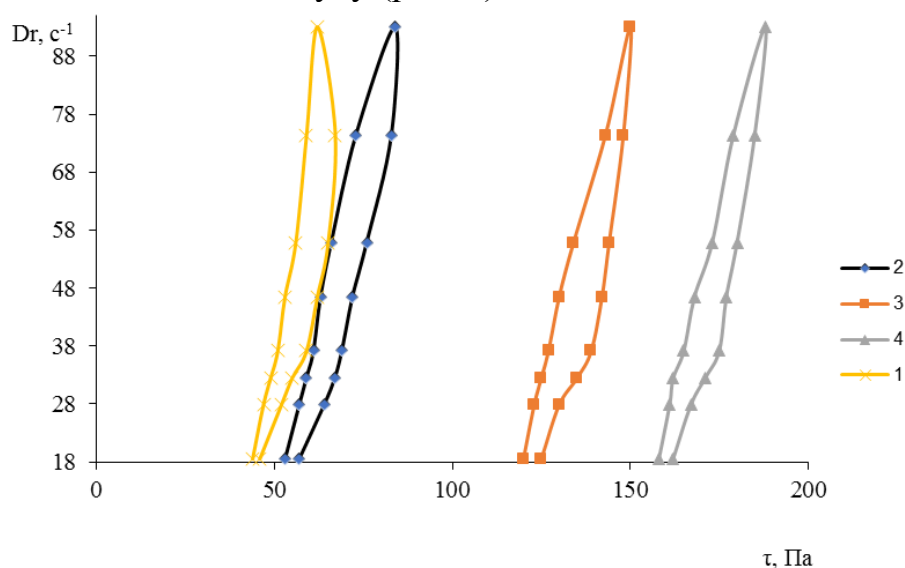
Результати досліджень фізико-хімічних та сенсорних властивостей стабільних зразків наведено в табл. 2. Зразки мали різні консистентні властивості, витримували тест на термо- та колоїдну стабільність.

Таблиця 2

Властивості експериментальних зразків емульсійних основ

Показники якості	Номер зразка			
	1	2	3	4
Органолептичні та сенсорні властивості	Рідка кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється але повільно всмоктується
Тип емульсії	Вода/масло			
Термостабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний
Структурна в'язкість, Па·с при 20 об/хв	2,3± 0,115	3,4 ± 0,17	5,9 ± 0,295	6,6±0,33
Структурна в'язкість, Па·с при 100 об/хв	0,65±0,033	0,75±0,038	1,6±0,075	1,8±0,03
pH	7,3±0,1	7,3±0,1	7,3±0,1	7,2±0,2
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	71,74	67,64	72,88	72,73
Механічна стабільність (МС)	1,05	1,08	1,04	1,03

За результатами дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків були побудовані реограми залежності швидкості зсуву (D_r) від напруги зсуву (τ) при температурі 20 °C (рис. 1) та графік залежності в'язкості від швидкості зсуву (рис. 2).

Рис.1. Реограма залежності швидкості зсуву (D_r) від напруги зсуву (τ)

Наявність петель гістерезису на реограмах плинності свідчить про достатню тиксотропність опрацьованих зразків: під час дії високих напруг зсуву структура

здатна руйнуватися, проте поступово відновлюється після падіння напруги зсуву.

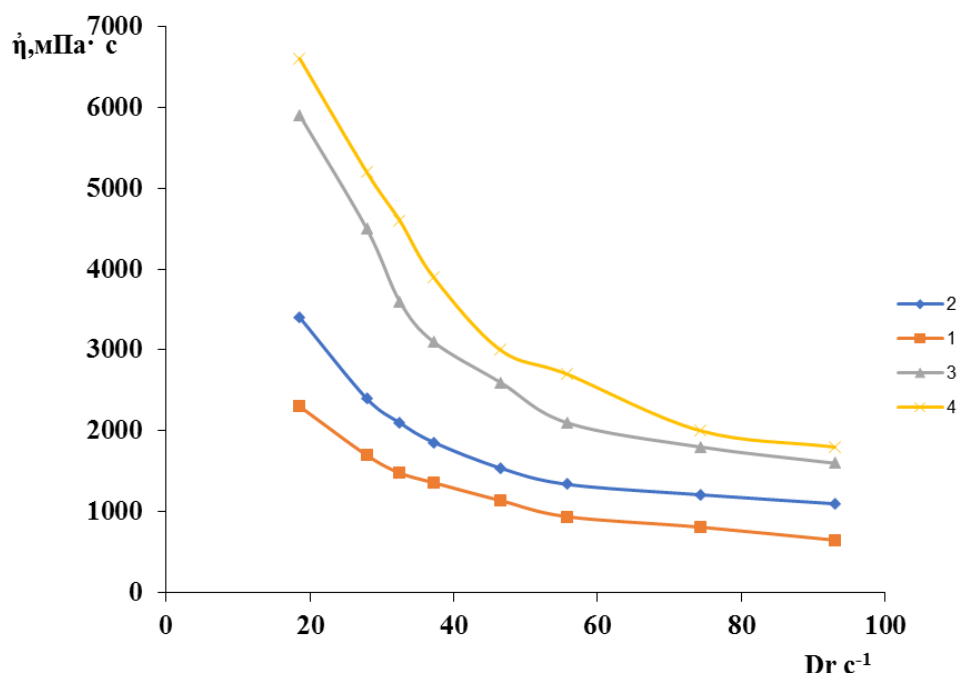


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву при температурі 20 °С

За результатами вимірювання реологічних показників розраховали МС і коефіцієнт динамічного розрідження дослідних зразків. Оптимальним значенням МС є 1 [4]. Дослідні зразки мають значенням МС, близьке до оптимального, що свідчить про незначний ступінь руйнування структури основи. Це вказує про можливість зразків, витримувати механічну дію в процесі змішування і гомогенізації, а також дозволяє передбачати стабільність при тривалому зберіганні.

Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження, який має середні показники - 71. Високі значення K_d свідчать про можливість більш якісного нанесення ЛЗ при механічному розтиранні, характеризують краще розрідження в режимі перемішування, більш якісне розподілення внесених в основу АФІ і легке заповнення туб, що підтверджує графік залежності в'язкості від швидкості зсуву.

Висновок. Отримані результати свідчать про те, що введення цетилстеаринового спирту до емульсійної основи є доцільним та технологічно обґрунтованим. Розроблені емульсійні основи другого роду з концентрацією цетилстеаринового спирту 3 - 5 % можуть бути використані для оновлення екстемпоральної рецептури МЛФ для дерматологічних та косметичних засобів.

Література.

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. ДСТУ 4765:2007 Креми косметичні. Загальні технічні умови – Київ : Держспоживстандарт України, 2006. – 12 с. – (Національні стандарти України).
3. European Pharmacopoeia. 8-th edition. –. 2013. Vol.1. 3655 p.

4. Вишнеvsька Л.І. Обґрунтування складу комплексного гелю протизапальної дії / Л.І. Вишнеvsька, Н.М. Косяченко, О.І Набока // Вісник фармації. – 2011 – №3. – С. 8-12.
5. Половко, Н. П. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення / Н. П. Половко, Є. В. Зуйкіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — Київ, 2018. — С. 294 – 307.
6. Зуйкіна Є. В. Біофармацевтичне обґрунтування вибору основи для дерматологічних мазей /Є. В. Зуйкіна Н. П. Половко, Л. Ю. Сілаєва Т. М. Ковальова // Український біофармацевтичний журнал, №4 (57) 2018 – Харків, 2018. — С. 10 – 14.
7. Половко, Н. П. Исследования по разработке эмульсионных основ с эмульгаторами марки olivem / Н. П. Половко, Є. В. Зуйкіна // Научный журнал «Наука и инновация» 2018. №2. — Душанбе, 2018. .— С. 82 - 86
8. Зуйкіна Е. В. Обоснование технологии экстемпоральной мази / Е. В. Зуйкіна, Н. П. Половко // Сборник тезисов международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». – Минск - 2019. — С. 1526.
9. Половко, Н. П. Використання емульсій другого роду для створення м'яких лікарських форм в умовах аптеки / Н. П. Половко, Є. В. Зуйкіна Д. Егорова // Міждисциплінарний підхід в рішенні естетичних проблем в практиці косметолога : матеріали міжнародної науково-практичної конференції (13 березня 2019 р., м. Харків) — С. 139 – 143.
10. Половко, Н. П. Перспективи використання в технології екстемпоральних м'яких лікарських форм емульсійних основ 2 роду / Н. П. Половко, Є. В. Зуйкіна, Д. Егорова // Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць, випуск 3. – Х.: Вид-во НФаУ, 2019. – С. 181 – 185.
11. Кухтенко Ю.С. Обґрунтування компонентів основи при розробці складу крему з цинку піритіонатом / Кухтенко Ю.С, Гладух Є. В., Кухтенко Г.П., Кухтенко А.С // Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога : збірник наукових праць Міжнар. наук.-практ. конф. з клінічної косметології (19 жовтня 2018 р., м. Харків) – Х.: НФаУ, 2018. – С. 132-133.
12. Гончарова А. А. Обґрунтування вибору емульгаторів при створенні крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IV наук.-практ. конференції з міжнар. участю (16-17 жовтня 2014 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. – С. 81-82.
13. Запорожська С. М. Дослідження реологічних властивостей емульсійних основ для вибору оптимального складу / С. М. Запорожська // Управління якістю в фармації : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. – С. 60.
14. Колеснікова В.Є. Розробка складу дерматологічного крему / В. Є. Колеснікова, Н. П. Половко // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2015. – Вип. XXIV, 2. – С. 410-414.