

ВПЛИВ ОЛІЙНОЇ ФАЗИ ТА СКЛАДУ ЕМУЛЬГАТОРІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ В'ЯЗКО-ПЛАСТИЧНИХ ЕМУЛЬСІЙ ПЕРШОГО РОДУ

Ключові слова: кремозна основа, емульсія, масляна фаза, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості

На сьогодні вітчизняні лікарські засоби (ЛЗ) для місцевого лікування алерго-дерматозів, що представлені на фармацевтичному ринку України, не відповідають в повній мірі сучасним медико-біологічним вимогам. Ефективність таких лікарських засобів залежить не тільки від діючої речовини, але і від складу основи-носія. Переважна більшість існуючих м'яких ЛЗ виготовлена на вазелінових та вазелін-ланолінових основах, які доцільно застосовувати при хронічних формах дерматозів, що супроводжуються вираженою ліхенізацією. Застосування лікарських засобів на таких основах при гострих запальних процесах може призвести до посилення запального процесу, а в ряді випадків до переходу їх у хронічну форму. На даний час спостерігається чітка тенденція до заміни, де це можливо, вазеліну та ланоліну на більш раціональні носії [1, 2, 4, 5].

Завданням нашої роботи було створення оптимальної кремозної основи з метою розроблення лікарського засобу для застосування при запальних алергодерматозах та дослідження її структурно-механічних властивостей.

В найбільшій мірі поставленій меті за типом основи відповідає емульсійна система масло/вода (м/в). Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям ця основа забезпечує високу ефективність і стабільність введених жиророзчинних лікарських речовин. Крім того, завдяки високому вмісту води (до 70%) дана емульсія здатна поповнювати втрачену шкірою вологу, вона легко наноситься на її поверхню, швидко всмоктується, не залишаючи жирного блиску на шкірі [5, 6, 9].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали модельні зразки кремозних основ, що виготовлені на основі емульсії м/в. Для дослідження готували емульсії з 21% масляних компонентів. Як масляну фазу використовували мінеральні масла (вазелін, вазелінове масло, ізопропілмірістат, октилдодеканол, гексилдецил стеарат), оскільки вони більш стабільні у разі зберігання порівняно із маслами рослинного походження та не потребують додаткових стабілізаторів системи (антиоксидантів) [3, 7]. Обрані компоненти масляної фази мають різне значення числа розтікання, яке має вплив на структурно-механічні показники емульсій. Як дисперсійне середовище використовували воду очищену. Для дослідження використовували два емульгатори 2-го роду – цетостеариловий спирт із гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ) 0,5 для створення в обсязі емульсії структурно-механічного бар'єру та гліцерил моностеарат (ГЛБ 5,5). Як емульгатор 1-го роду було обрано макрогол-37-стеарат.

В досліді було проаналізовано ряд емульсій для кожної із досліджуваних

масляних фаз, в яких за однакового вмісту масляної фази і сумарній концентрації (14%) емульгаторів 1-го та 2-го роду варіювалася концентрація емульгаторів 2-го роду цетостеарилового спирту та гліцерил моностеарату від 0% до 11%. Далі при встановленій оптимальній концентрації емульгаторів 2-го роду визначали концентрацію емульгатору 1-го роду – макрогол-37-стеарату.

Зразки емульсії готували емульгуванням за температури 60–70 °С на турбомішалці Polytron® System PT 3100 (Kinematica AG, Швейцарія) зі швидкістю обертання мішалки 3 000 об/хв протягом 3–5 хв.

Вимірювання реологічних параметрів кремкових основ здійснювали на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної Фармакопеї України (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву за температури 25±0,1 °С (максимальна температура зберігання ЛЗ).

За результатами вимірювання будували реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D_p) та залежність структурної в'язкості (η) від концентрації емульгаторів, за якими визначали властивості досліджуваних зразків: межу плинності, тип плинну, наявність (відсутність) тиксотропних властивостей.

Результати дослідження та обговорення

На рис. 1. наведено реограми плинну зразків, де як масляну фазу використовували ізопропілмірістат. Як видно з рис. 1, на якому відображено залежність властивостей емульсії від концентрації емульгаторів гліцерил моностеарату та цетостеарилового спирту, всі зразки мають неньютонівський тип плинну: за збільшення швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають. Побудовані криві плинну досліджуваних зразків свідчать також про те, що їх плин починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період спадаючої напруги в'язкість зразків поступово відновлюється. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється. Це підтверджує пластично-в'язкі і тиксотропні властивості досліджуваних основ. Аналізуючи петлі гістерезису, можна зробити висновок, що дослідні зразки мають достатню тиксотропністю, про що свідчить значна площа поверхні.

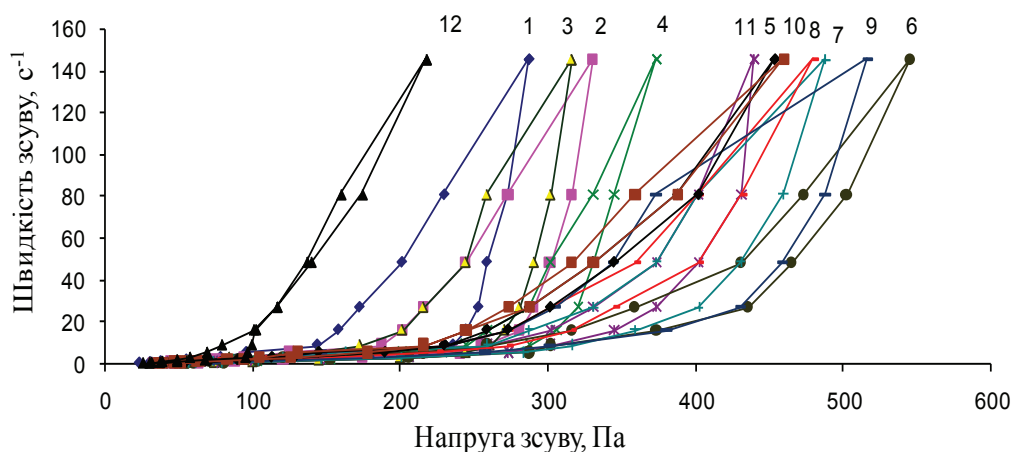


Рис. 1. Реограми 21%-ї емульсії ізопропілмірістату залежно від концентрації емульгаторів 2-го роду гліцерил моностеарат:цетостеариловий спирт:
 1 – 11,0/0,0%; 2 – 10,0/1,0%; 3 – 9,5/1,5%; 4 – 9,0/2,0%; 5 – 8,5/2,5%; 6 – 8,0/3,0%;
 7 – 7,5/3,5%; 8 – 7,0/4,0%; 9 – 5,0/6,0%; 10 – 3,0/8,0%; 11 – 1,0/10,0%; 12 – 0,0/11% відповідно

Аналогічні реологічні дослідження було проведено для кожної із досліджуваних масляних фаз: вазеліну та вазелінового масла при їх поєднанні, октилдодеканолю, гексилдецил стеарату та комбінації ізопропілмірістату, октилдодеканолю, гексилдецил стеарату. За результатами дослідження було проаналізовано тип плинності зразків, наявність або відсутність тиксотропних властивостей та ін.

Залежність структурної в'язкості від концентрації емульгаторів гліцерил моностеарату та цетостеарилового спирту досліджуваних зразків наведено на рис. 2, з якого можна зробити висновок, що на структурну в'язкість емульсії значний вплив має склад масляної фази. Так, у разі використання як масляну фазу комбінації вазеліну (10,5%) із вазеліновим маслом (10,5%), для яких характерне слабке розтікання, структурна в'язкість має найбільше значення. Для зразків емульсії, в яких як масляна фаза використано октилдодеканол із високим значенням числа розтікання, максимум в'язкості спостерігають на відрізку концентрацій гліцерил моностеарат/цетостеариловий спирт 7,5/3,5%, 7,0/4,0%, 5,0/6,0% (відповідно), за яких у разі використання інших масляних фаз структурна в'язкість починає зменшуватись. На відрізку концентрацій гліцерил моностеарат/цетостеариловий спирт 9,0/2,0%, 8,5/2,5%, 8,0/3,0%, 7,5/3,5%, 7,0/4,0% (відповідно) для масляних фаз ізопропілмірістат, гексилдецил стеарат та комбінації ізопропілмірістату (7%), октилдодеканолю (7%) та гексилдецил стеарату (7%) спостерігають максимуми їх структурної в'язкості.

За результатами досліджень можна зробити висновок, що оптимальною концентрацією емульгаторів гліцерил моностеарату та цетостеарилового спирту для цих масляних фаз є: 8,5/2,5%, 8,0/3,0%, 7,5/3,5%, 7,0/4,0% відповідно. Саме цей інтервал концентрацій емульгаторів забезпечує фізико-хімічну стабільність емульсійних основ з погляду одержання максимально стійкої до прикладеної напруги зсуву кремової основи.

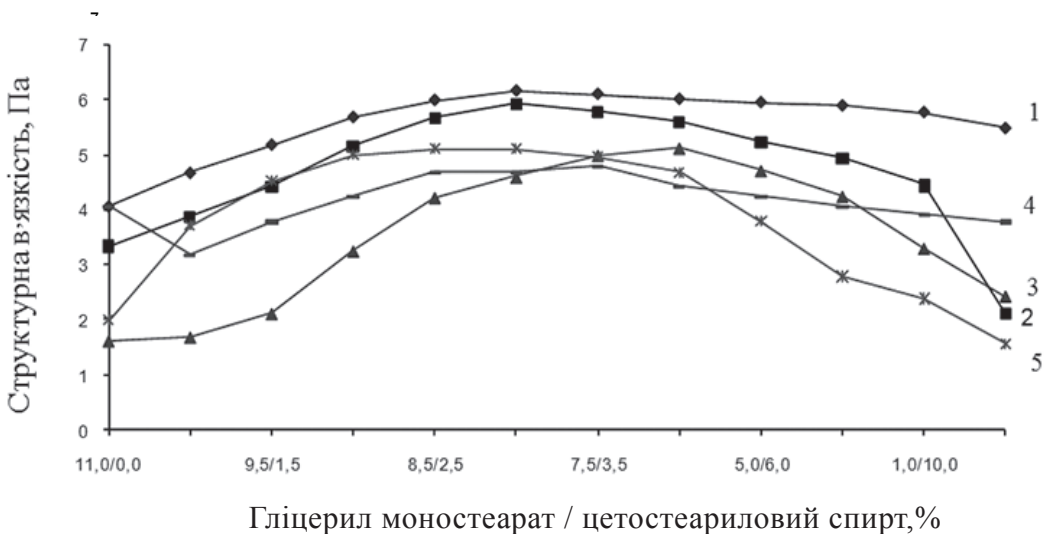


Рис. 2. Графіки залежності структурної в'язкості від концентрації емульгаторів 2-го роду гліцерил моностеарату та цетостеарилового спирту залежно від досліджуваної масляної фази:

- 1 – вазелін, вазелінове масло; 2 – ізопропілмірістат; 3 – октилдодеканол;
- 4 – гексилдецил стеарат; 5 – ізопропілмірістат, октилдодеканол, гексилдецил стеарат при швидкості зсуву 81 c^{-1}

Наступним етапом наших досліджень було визначення концентрації емульгатору 1-го роду макрогол-37-стеарату. Для цього здійснювали аналогічні дослідження щодо визначення реологічних показників. Концентрацію емульгатору варіювали від 0% до 14%. При концентрації гліцерил моностеарату 7,5% та цетостеарилового спирту 3,5% (2,14:1) визначили оптимальну концентрацію макрогол-37-стеарату.

На рис. 3 наведено реограми зразків, які відображають залежність властивостей емульсії від варіювання концентрації емульгатору макрогол-37-стеарату від 0% до 14%. Як видно з рисунку, зразки 1 та 12 мають ньютонівський тип плинності, зразки 10 та 11 – псевдопластичний тип, зразки 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 – пластичний тип плинності з наявними тиксотропними властивостями, що проявляються більшою або меншою мірою.

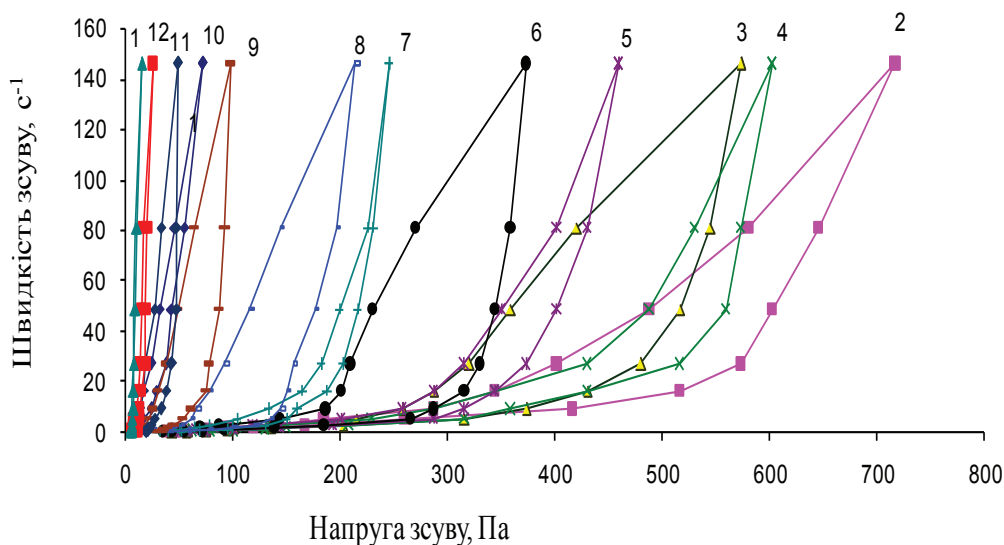


Рис. 3. Реограми 21%-ї емульсії ізопропілмірістату залежно від концентрації емульгатору 1-го роду макрогол-37-стеарат:

- 1 – 0,0%; 2 – 1,0%; 3 – 2,0%; 4 – 2,5%; 5 – 3,0%; 6 – 3,5%; 7 – 4,0%; 8 – 6,0%;
9 – 8,0%; 10 – 10,0%; 11 – 12,0%; 12 – 14,0%

Як видно з даних рис. 4, в яких відображено залежність структурної в'язкості від концентрації емульгатору макрогол-37-стеарату, в емульсіях при визначеному співвідношенні емульгаторів 1-го та 2-го роду у разі використання різних масляних фаз спостерігається зміна реопараметрів. У всіх емульсіях, незалежно від складу масляної фази, на відрізку концентрацій макрогол-37-стеарату від 1% до 3% структурна в'язкість має найбільше значення. Подальше збільшення концентрації макрогол-37-стеарату від 3,5% до 14% призводить до поступового зменшення структурної в'язкості. В результаті досліджень встановлено, що оптимальною концентрацією емульгатору макрогол-37-стеарат можна вважати 1%, 2%, 2,5%, 3% для кожної із досліджуваних масляних фаз.

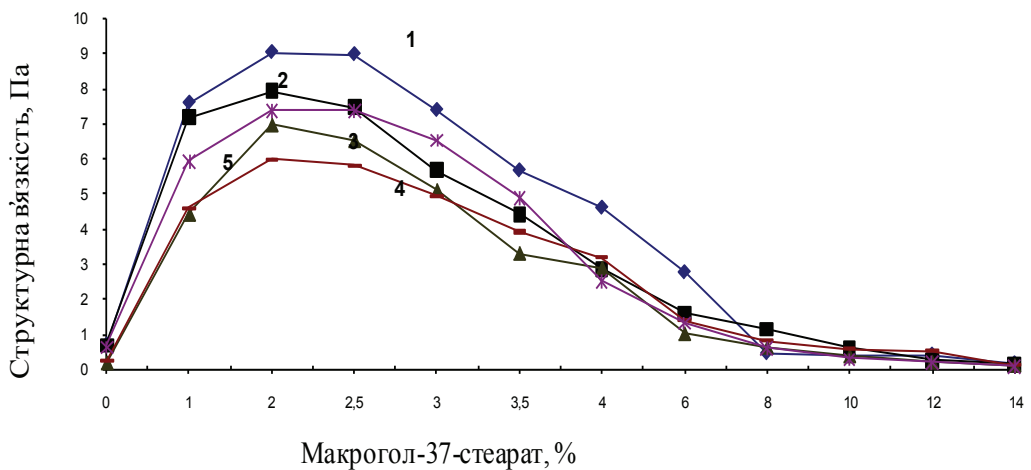


Рис. 4. Графіки залежності структурної в'язкості емульсій від концентрації емульгатору 1-го роду макрогол-37-стеарату залежно від досліджуваної масляної фази:

1 – вазелін, вазелінове масло; 2 – ізопропілмірістат; 3 – октилдодеканол;
 4 – гексилдецил стеарат; 5 – ізопропілмірістат, октилдодеканол, гексилдецил стеарат при швидкості зсуву 81 c^{-1}

Таким чином, всі досліджувані масляні фази емульсій за визначених нами проміжках концентрацій емульгаторів 1-го та 2-го роду можуть використовуватись як носії лікарських речовин у разі розроблення м'яких лікарських засобів.

В и с н о в к и

1. Досліджено вплив складу масляної фази та співвідношення емульгаторів 1-го та 2-го роду на структурно-механічні властивості емульсій.
2. За результатами реологічних досліджень встановлено, що оптимальною концентрацією емульгаторів 2-го роду (гліцерил моностеарат/цетостеариловий спирт) для досліджуваних масляних фаз є інтервал концентрацій 8,5/2,5%, 8,0/3,0%, 7,5/3,5%, 7,0/4,0% відповідно.
3. Оптимальною концентрацією емульгатору 1-го роду макрогол-37-стеарату для досліджуваних масляних фаз є 1%, 2%, 2,5%, 3%.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белоусова Т. А., Горячкина М. В., Филиппова В. А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 41–46.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д., Хоменко В. М. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. І. М. Перцева. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Калюжная Л. Д. Атопический дерматит и сухость кожи // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 1. – С. 17–18.
5. Кацамбаса А. Д., Лотти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Пер. с англ. В. П. Адаскевич. – М.: МЕДпресс информ, 2008. – 736 с.
6. Мазура Э. А. Опыт применения препаратов отечественной фармакологии в лечении хронических аллергодерматозов // Клини. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 1. – С. 90–92.
7. Перцев І. М., Пімінов О. Х., Слободянюк М. М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Навч. посібник / За ред. І. М. Перцева. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.

8. *Elias P., Schmutz M.* Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2009. – V. 9. – P. 437–446.
9. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2010. – P. 3311–3528.

Надійшла до редакції 10.09.2012.

Г. П. Кухтенко, О. А. Ляпунова, А. А. Лысокобылка

ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ ФАЗЫ И СОСТАВА ЭМУЛЬГАТОРОВ
НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВЯЗКО-ПЛАСТИЧНЫХ ЭМУЛЬСИЙ ПЕРВОГО РОДА

Ключевые слова: кремовая основа, эмульсия, масляная фаза, эмульгаторы, реологические исследования, структурно-механические свойства

Р Е З Ю М Е

Исследовано влияние вида масляной фазы и состава эмульгаторов на структурно-механические свойства эмульсий 1-го рода. С помощью реологических исследований проанализировано влияние концентрации эмульгаторов на тип течения эмульсий, пластичность, тиксотропность и др., установлены оптимальные промежутки концентраций глицерилмоностеарата, цетостеарилового спирта и макрогол-37-стеарата для исследованных эмульсий

G. Kukhtenko, O. Lyapunova, O. Lysokobylka

INFLUENCE OF OIL PHASE AND EMULSIFIERS COMPOSITION ON RHEOLOGICAL
PROPERTIES OF VISCO-ELASTIC FIRST KIND EMULSIONS

Key words: cream base, the emulsion, the oil phase, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

S U M M A R Y

Influence of different oil phases and emulsifiers compositions on structural-mechanical properties of first kind emulsions has been studied. By rheological studies has been analyzed influence of emulsifier concentration on emulsions flow type, plasticity, thixotropicity and other structural-mechanical properties, established optimal concentrations of emulsifiers glyceryl monostearate, cethostearyl alcohol and macrogol-37-stearate for each of emulsions.