

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

N. Polovko

doctor of pharmacy, professor

National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Ye. Zuiikina

PhD student

National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

DEVELOPMENT OF EMULSION BASES WITH SORBITAN OLEATE AND SORBITAN MONOSTEARATE

Половко Н.П.

д. фарм. н., професор кафедри аптечної технології ліків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Зуйкіна Е. В.

аспірант кафедри аптечної технології ліків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

РОЗРОБКА ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ ЗІ СОРБІТАН ОЛЕАТОМ ТА СОРБІТАН МОНОСТЕАРАТОМ

Abstract. The experimental justification of the composition of type II emulsion bases for the creation of semi - solid dosage forms is presented. Organoleptic studies were conducted and major physico-chemical parameters were identified. According to the results of determination of a number of structural-mechanical and consumer properties of the prototypes, the optimal formulations of the bases were selected for the further work.

Анотація. У роботі представлено експериментальне обґрунтування складу емульсійних основ II роду для створення м'яких лікарських та косметичних форм. Проведені органолептичні дослідження та визначені основні фізико – хімічні показники основ. За результатами визначення низки структурно-механічних та споживчих властивостей дослідних зразків обрані оптимальні склади основ для подальших досліджень.

Keywords: *semi - solid dosage forms, emulsion bases, emulsifiers, creams, rheology.*

Ключові слова: *м'які лікарські форми, емульсійні основи, емульгатори, креми, реологія.*

Вступ. В даний час м'які лікарські форми (МЛФ) на емульсійних основах є найбільш перспективними, що обумовлено високою специфічністю впливу та високим рівнем біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі даних основ.

Особливості впливу емульсійних лікарських та косметичних форм виправдані фізіологічними структурними і функціональними особливостями шкірного покриву, негативні зміни яких попереджають і коригують емульсійні МЛФ та косметичні засоби. Так, наприклад, суха, надто чутлива шкіра, вимагає компенсуючого впливу водно-олійних систем, саме емульсій в/м [2].

Важливим є раціональне поєднання води та жирів в складі емульсій, що забезпечує ряд життєво важливих функцій, як шкіри, так і організму в цілому: сприяє активізації процесів всмоктування і резорбції. Активізація всмоктування забезпечується поверхнево-активними речовинами (ПАР) – обов'язковим компонентом емульсійних систем, здатними знежирювати шкірну поверхню шляхом солюбілізації нативних ліпідів і деструктувати природні білки, що сприяє підвищенню проникності шкіри. Жири здатні функціонально заміщати ліпіди шкіри при їх нестачі. Вони сприяють мацерації і зігріванню шкіри, що викликає кровонаповнення, і також підвищує

швидкість всмоктування речовин, дає можливість варіювати консистенцією і рівнем впливу, в залежності від призначення засобу, фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до складу емульсійного крему чи мазі [5].

Найчисельнішою і, отже, найбільш типовою та показовою в усіх відношеннях (фізіологічних, технологічних) є група емульсійних м'яких лікарських засобів МЛЗ у формі крему. Це пов'язано з тим, що дерматологічні та лікарські косметичні засоби здатні задовольняти ряд споживчих вимог, а саме: вільно видавлюватися з туб або виливатися з флакона (екструзія); легко наноситися, швидко вбиратися шкірою; надавати цілеспрямований вплив на шкірні покриви; легко видалятися за необхідності з поверхні шкіри.

Емульсійні системи термодинамічно нестабільні. Для підвищення стійкості емульсійних основ використовуються емульгатори. Які повинні відповідати наступним вимогам: забезпечувати формування стабільної емульсії; бути хімічно індиферентними; не проявляти токсичну дію, не викликати подразнення шкіри; не мати неприємного запаху; мають бути дозволеними до використання (наказ МОЗ № 8 «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»).

Однією з перспективних груп емульгаторів є складні ефіри сорбіту, моно- і дигліцеридів і поліетилену. Серед групи цих сполук можна виділити емульгатор сорбітан олеат, що є неіонною ПАР, емульгатором другого роду зі значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) 4,3.

Як співемульгатор використовується сорбітан моностеарат – неіоногенний емульгатор – ефір сорбітану і кислоти стеаринової, який має ГЛБ 4,7.

В емульсіях другого роду більш доречно використовувати суміш емульгаторів для створення більш стабільної системи при незначних концентраціях емульгаторів.

Враховуючи переваги емульсійних основ 2 роду та технічні можливості виготовлення м'яких лікарських та косметичних засобів аптеками актуальним є розробка стабільних, доступних, легких в технологічному аспекті, малокомпонентних основ, що містять дозволені до використання допоміжні речовини.

Мета роботи. Опрацювання та дослідження модельних зразків емульсій другого роду на основі суміші емульгаторів сорбітан олеату та сорбітан моностеарату з метою подальшого створення основ для використання в екстемпоральних м'яких лікарських та косметичних засобах.

Матеріали та методи дослідження. Для приготування емульсійних основ були використані наступні інгредієнти: емульгатори – сорбітан олеат (PhEur) (Span 80) [3], сорбітан моностеарат (PhEur) (Span 60) [3], олія кукурудзяна (PhEur) [3] та вода очищена (ДФУ 2.0) [11].

Критеріями якості при розробці складу емульсійних основ були: органолептичні та сенсорні властивості, термо- та колоїдна стабільність, значення рН та деякі реопказники.

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 $18,6 \text{ с}^{-1}$ до 93 с^{-1} (шпиндель SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) при температурі 20°C [5].

Розраховували значення механічної стабільності (МС) зразків як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) [4]:

$$\text{MC} = \tau_1 / \tau_2,$$

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 $18,6 \text{ c}^{-1}$; $\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву $93,0 \text{ c}^{-1}$.

Отримані результати та їх обговорення. Експериментальні зразки готували за наступною технологією: попередньо відважували інгредієнти, та сплавляли на водяній бані з урахуванням температури плавлення; суміш емульгаторів сорбітан олеату (температура плавлення: 65-75 °С) та сорбітан моностеарату (температура плавлення: 50-60°C) нагрівали на водяній бані до температури 80-90°C додавали до неї олію кукурудзяну. Паралельно нагрівали воду до температури 80-90°C. 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.

3 метою встановлення оптимального співвідношення емульгаторів варіювали їх концентрацію та співвідношення в межах концентрацій, рекомендованих виробником Span 80 від 0,5 до 10 % та Span 60 – від 0,5 до 6 %. Вміст олії кукурудзяної залишався сталим, так як збільшувати її концентрацію є недоцільним.

Відмічено, що зразки, які містили до 6% сорбітан олеату розшарувалися в процесі емульгування. Склад основ наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Склад експериментальних зразків емульсійних основ

[illegible]

Як показали результати досліджень, зразки № 1, 2 розшарувалися при проведенні тесту на колоїдну стабільність, що свідчить про недостатній вміст емульгатору для стабілізації значної кількості водної дисперсної фази.

Результати досліджень фізико-хімічних та сенсорних властивостей стабільних зразків наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Властивості експериментальних зразків емульсійних основ

Показники якості	Номер зразка									
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
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	Рідка легка кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, легко розподіляється, але повільно всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується
Тип емульсії	Вода/масло									
Термостабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний
Структурна в'язкість, Па·с при 20 об/хв	1,4±0,07	2,3±0,045	4,2±0,21	5,9±0,13	3,5±0,03	5,8±0,09	5,5±0,07	4,1±0,11	6,0±0,12	6,6±0,13
Структурна в'язкість, Па·с при 100 об/хв	0,5±0,035	0,65±0,33	1,5±0,075	1,8±0,03	1,0±0,05	1,6±0,08	1,8±0,09	1,4±0,07	1,8±0,09	1,5±0,075
pH	7,2±0,2	7,3±0,1	7,3±0,1	7,2±0,2	7,3±0,2	7,1±0,2	7,2±0,3	7,1±0,2	7,2±0,2	7,2±0,2
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	64,29	71,74	64,29	69,49	71,43	72,4	67,28	65,85	70,0	77,27
Механічна стабільність (МС)	1,18	1,05	1,07	1,04	1,08	1,04	1,05	1,04	1,05	1,03

За результатами дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків були побудовані реограми залежності

швидкості зсуву (Dr) від напруги зсуву (τ) при температурі 20 °C (рис. 1) та графіки залежності в'язкості зразків від швидкості зсуву (рис. 2).

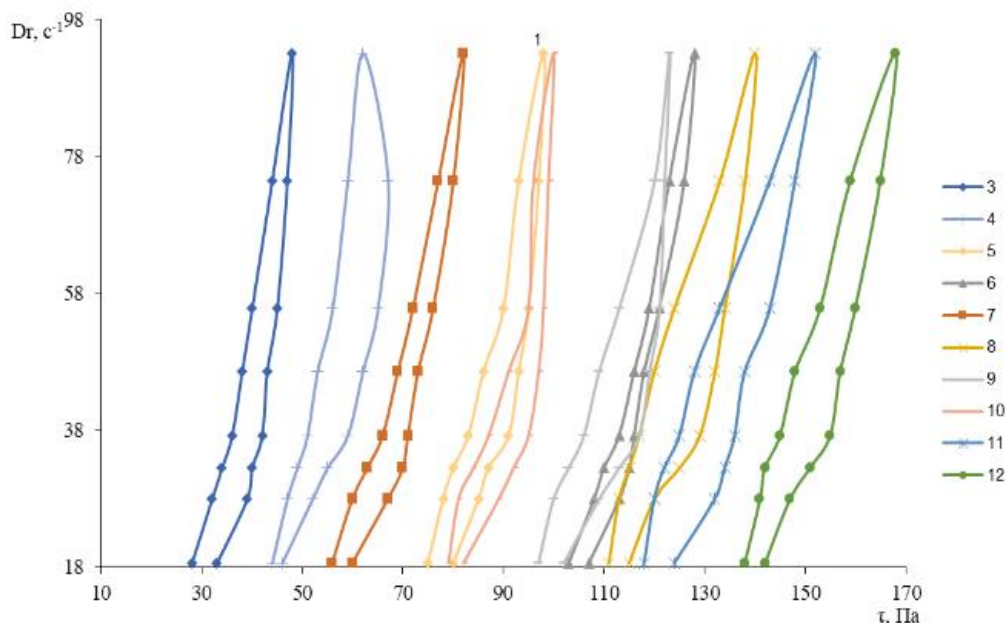


Рис. 1. Реограма залежності швидкості зсуву (Dr) від напруги зсуву (τ)

Наявність петель гістерезису на реограмах плинущі свідчить про достатню тиксотропність опрацьованих зразків: під час дії високих напруг зсуву структура здатна руйнуватися, проте поступово відновлюється після падіння напруги зсуву. За результатами вимірювання реологічних показників розраховали MC і коефіцієнт динамічного розрідження дослідних зразків.

Оптимальним значенням MC є 1 [4]. Дослідні зразки мають значенням MC , 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.

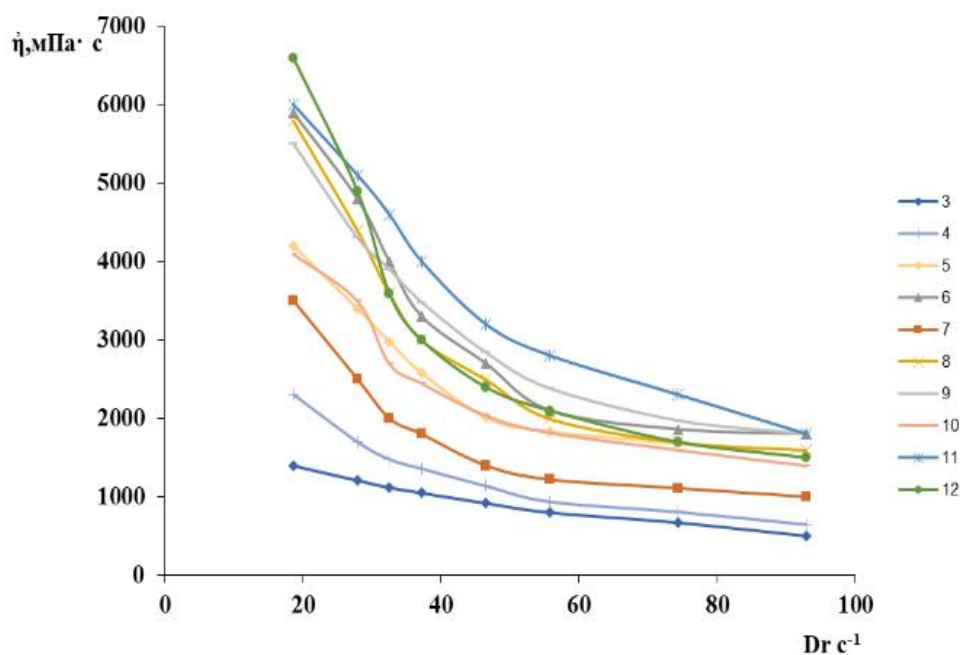


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву (Dr) при температурі 20 °C

Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували **коефіцієнт динамічного розрідження**, який має середні показники - 69. Високі значення Kd 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.

Слід зазначити, що модельні зразки дещо відрізняються за органолептичними показниками, але усі мають задовільні споживчі властивості. Сенсорні властивості досліджували добровольці (n = 20), які разово наносили на шкіру дослідні зразки, заповнювали анкети та оцінювали по шкалі від 1 до 5 за наступними критеріями:

1. легкість нанесення;
2. швидкість та ступінь всмоктування;
3. відсутність жирної плівки;
4. відсутність білого сліду після нанесення;
5. відсутність липкості;
6. стан шкіри після нанесення.

За узагальненими результатами анкетування будували діаграму (рис. 3), яка демонструє, що

зразки крему № 4, 8 та 12, проявляють задовільні сенсорні властивості, характеризується легкістю нанесення, більш щільною кремоподібною консистенцією, у порівнянні з іншими зразками. Опитувані відмітили, що після нанесення зразків № 4, 8 шкіра приємна на дотик, на ній не залишається білого сліду, спостерігається ефект пом'якшення та підвищення тургору шкіри. Зразок 3, що містить у своєму складі один емульгатор – сорбітан олеат (Span 80) не залишає білого сліду, але має більш рідку консистенцію, ніж зразки, що містять комбінацію сорбітан олеата (Span 80) та сорбітан стеарата (Span 60). Як демонструє діаграма, збільшення концентрації емульгаторів впливає на властивості зразків, вони дещо відрізняються за сенсорними властивостями, а саме: змінюється швидкість та ступінь всмоктування, з'являється жирна плівка.

Таким чином, основи № 4, 8 та 12 володіють необхідними реологічними та споживчими властивостями і можуть бути використані для створення екстемпоральних м'яких лікарських та косметичних засобів.

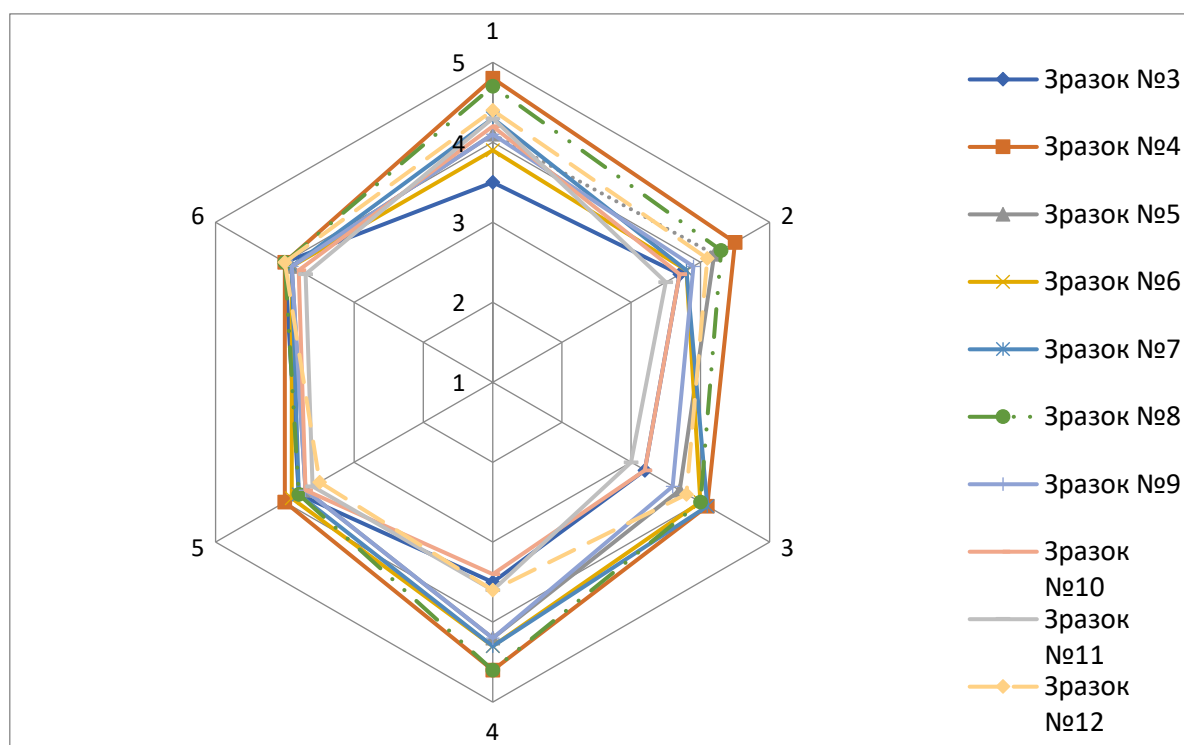


Рис. 3. Діаграма залежності сенсорних властивостей основи від їх складу

Висновок. Розроблені емульсійні основи другого роду з різною концентрацією суміші емульгаторів та відповідно консистенційними властивостями можуть бути впроваджені в якості основ для виготовлення дерматологічних лікарських засобів та косметичних засобів захисної дії, для профілактики вікових змін шкіри тощо.

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. Ковальова Т. М. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000 / Т. М. Ковальова, Н. П. Половко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Вип. 2. – С. 222-229.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.