

Г.П. Кухтенко¹, О.О. Ляпунова¹, О.А. Лисокобилка²

Вивчення структурно-механічних властивостей крему на основі емульсії і роду

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

²ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

Ключові слова: емульсія, емульгатор, реологічні властивості, структурна в'язкість.

Ключевые слова: эмульсия, эмульгатор, реологические свойства, структурная вязкость.

Key words: emulsion, emulsifier, rheological properties, structural strength.

За результатами структурно-механічних досліджень обґрунтовано оптимальний склад емульсійної кремової основи, підібрано концентрації емульгаторів першого та другого роду.

На основі результатів структурно-механических исследований обоснован оптимальный состав эмульсионной кремовой основы, подобраны концентрации эмульгаторов первого и второго рода.

Based on the results of structural and mechanical studies, the optimal composition of the emulsion cream base was substantiated. The concentration of first and second type emulsifier was chosen.

Креми, як і всі структуровані системи, мають певні консистентні властивості, що відображають їх якість, здатність до екструзії з туби, зручність і легкість нанесення на поверхню шкіри. Структурно-механічні, або реологічні показники є найважливішою характеристикою, що визначає стійкість в'язко-дисперсних систем. Вивчення цих показників має важливе значення при розробці лікарського засобу, встановленні температурних режимів технологічного процесу виробництва та стандартизації готового лікарського засобу. Крім того, Державна Фармакопея України вимагає, щоб усі лікарські засоби, що мають консистентні властивості, мали постійні реологічні параметри, оскільки вони відображають як лікувальні, так і споживчі характеристики препарату [2,4,6,7].

Мета роботи

Розробка оптимальної кремової основи для створення лікарського засобу з вмістом глюкокортикостероїду метилпреднізолону ацепонату.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження є кремова основа, що складається з 21% масляної фази та 14% емульгаторів. До складу масляної фази, за результатами попередніх досліджень, опублікованих в окремій статті, ввійшли ізопропілмірістат, 2-октилдодеканола, 2-гексилдецилстеарат. У якості емульгатора 1 роду використовували макрогол-37-стеарат, емульгаторами 2 роду були гліцерилмоностеарат і цетостеариловий спирт. Дисперсійним середовищем є вода очищена. Вибір концентрації емульгаторів проводили шляхом її варіювання від 0 до 11% [3,5,8].

Реологічні дослідження кремової основи проводили на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Реотест-2» (Німеччина) за методикою Державної Фармакопеї України (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. За результатами вимірювання будували реограми залежності напруження зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D) та залежність структурної в'язкості (η) від концентрації емульгаторів, за якими

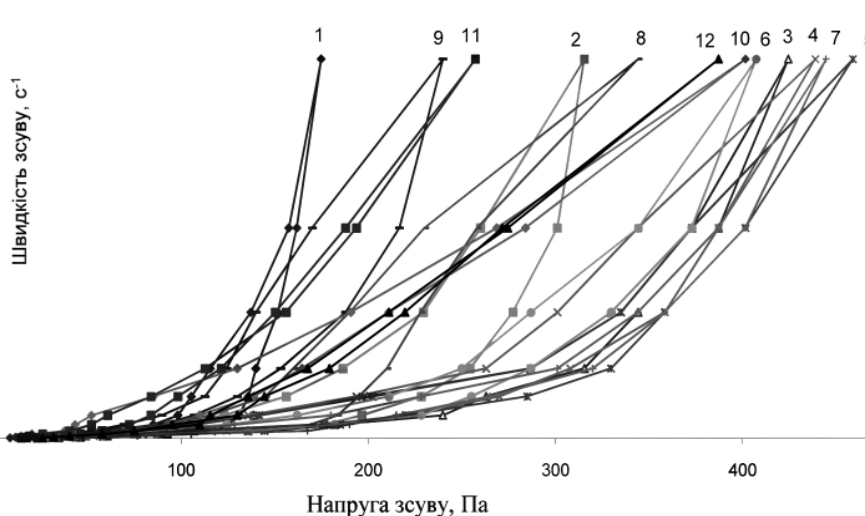


Рис. 1. Реограми емульсії залежно від співвідношення емульгаторів гліцеринмоностеарат / цетостеариловий спирт: 1 – 11,0/0,0%; 2 – 10,0/1,0%; 3 – 9,5/1,5%; 4 – 9,0/2,0%; 5 – 8,5/2,5%; 6 – 8,0/3,0%; 7 – 7,5/3,5%; 8 – 7,0/4,0%; 9 – 5,0/6,0%; 10 – 3,0/8,0%; 11 – 1,0/10,0%; 12 – 0,0/11%.

визначали межу і тип течії та наявність тиксотропних властивостей. При виборі співвідношення емульгаторів брали до уваги температуру кремоутворення зразків і характер зміни структурної в'язкості від співвідношення емульгаторів [1,2].

Дисперсний аналіз зразків емульсій проводили за методикою ДФУ на оптичному мікроскопі Krüss MBL 1200 з мікрометричною решіткою при збільшенні у 150 разів [2].

Результати та їх обговорення

З метою розробки оптимальної кремової основи виготовлено ряд емульсій, в яких при однаковій сумарній концентрації емульгаторів 2 роду гліцерилмоностеарату та цетостеарилового спирту (11%) варіювали їх співвідношення. На *рис. 1* наведено реограми досліджуваних зразків, з яких видно, що при зміні співвідношення емульгаторів відбувається зміна реологічних показників. Усі зразки мають не ньютонівський тип течії, при збільшенні концентрації цетостеарилового спирту до 4% спостерігається збільшення нижньої межі течії у зразках 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 та її зменшення зі зменшенням концентрації гліцерилмоностеарату у зразках 9, 10, 11, 12. Усі

зразки утворюють петлі гістерезису, площі яких свідчать про наявність більше чи менше виражених тиксотропних властивостей [1,5,7].

При дослідженні залежності структурної в'язкості від співвідношення емульгаторів гліцерилмоностеарату та цетостеарилового спирту (*рис. 2*) відбувається поступове збільшення структурної в'язкості до певного значення та подальше її зменшення. При цьому на графіку характерне утворення «плато», на якому розташовані найбільш стійкі до напруження зсуву зразки. Виходячи з отриманих даних, оптимальним співвідношенням емульгаторів гліцерилмоностеарату та цетостеарилового спирту є проміжок концентрацій 8,5/2,5%, 8,0/3,0%, 7,5/3,5%.

Наступним етапом виконаної роботи стало визначення концентрації емульгатору 1 роду макрогол-37-стеарату. Для досліду готували 12 зразків емульсій, у яких варіювалась концентрація макро голу-37-стеарату від 0% до 14%. На *рис. 3* наведено типові реограми плинущих зразків, з яких видно, що зразки 1, 9 та 10 мають псевдопластичний тип течії, зразки 11, 12 – ньютонівський тип, решта зразків характеризуються пластичним типом течії.

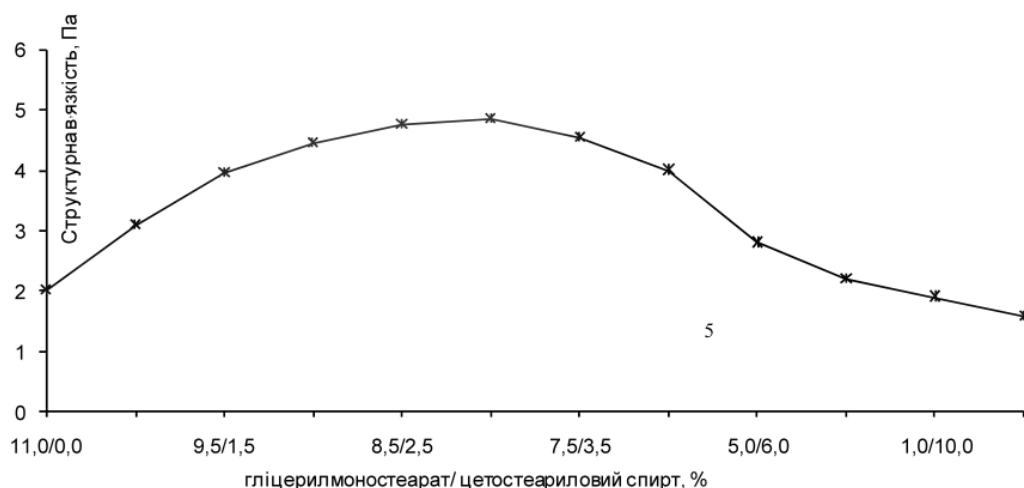


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості від концентрації емульгаторів 2 роду гліцерилмоностеарату та цетостеарилового спирту при швидкості зсуву 81 с⁻¹.

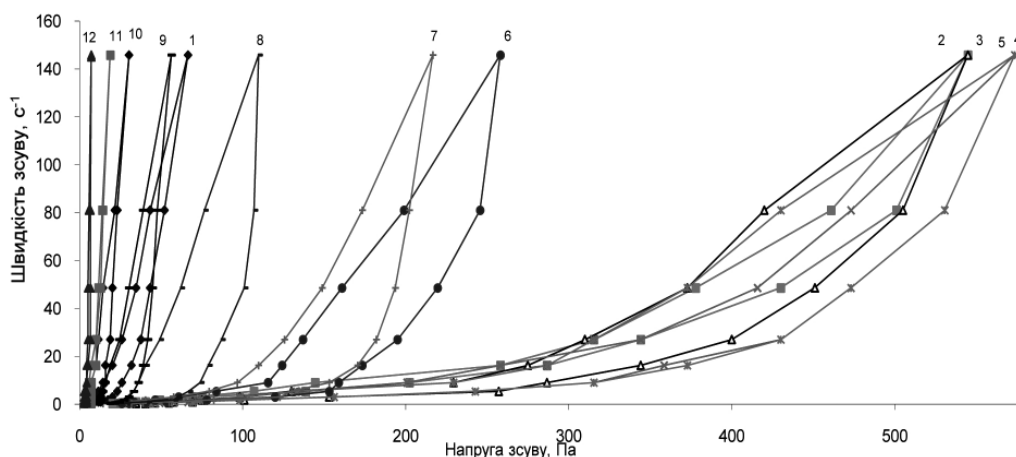


Рис. 3. Реограми 21% емульсії залежно від співвідношення емульгатора макрогол-37-стеарату: 1 – 0,0%; 2 – 1,0%; 3 – 2,0%; 4 – 2,5%; 5 – 3,0%; 6 – 3,5%; 7 – 4,0%; 8 – 6,0%; 9 – 8,0%; 10 – 10,0%; 11 – 12,0%; 12 – 14,0%.

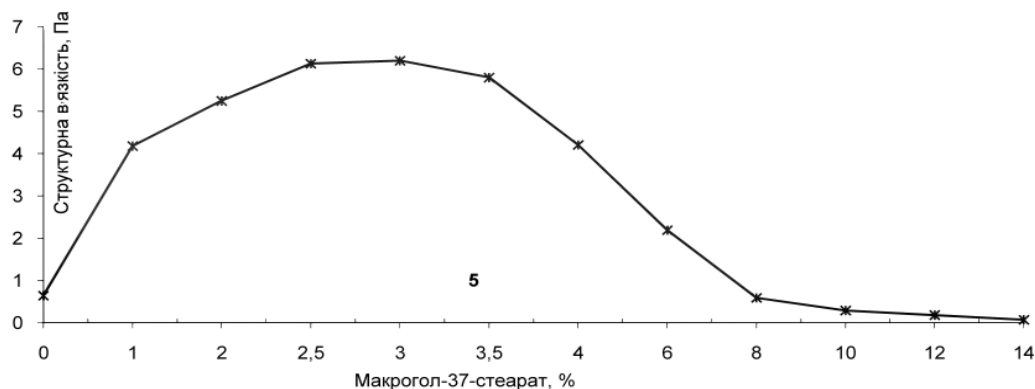


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості від концентрації емульгатора макрогол-37-стеарату при швидкості зсуву 81 c^{-1} .

З наведених на рис. 4 даних можемо зробити висновок, що із введенням до складу емульсії макроголу-37-стеарату спостерігається різке збільшення структурної в'язкості. Так, при концентрації макроголу-37-стеарату від 1% до 4% зразки мають найбільше значення структурної в'язкості. За результатами досліджень встановлено, що оптимальною концентрацією макроголу-37-стеарату є 2,5%, 3,0% або 3,5%.

Для остаточного визначення концентрації емульгаторів 1 та 2 роду виконано дисперсний аналіз зразків виготовлених емульсій.

Ступінь дисперсності емульсійних кремів є важливим показником, що визначає їх стабільність і консистенцію. Оптимальною дисперсністю частин емульсійних кремів вважають розміри, що становлять 1–2 мкм [5,6]. При дисперсному аналізі зразків емульсій, виготовлених з

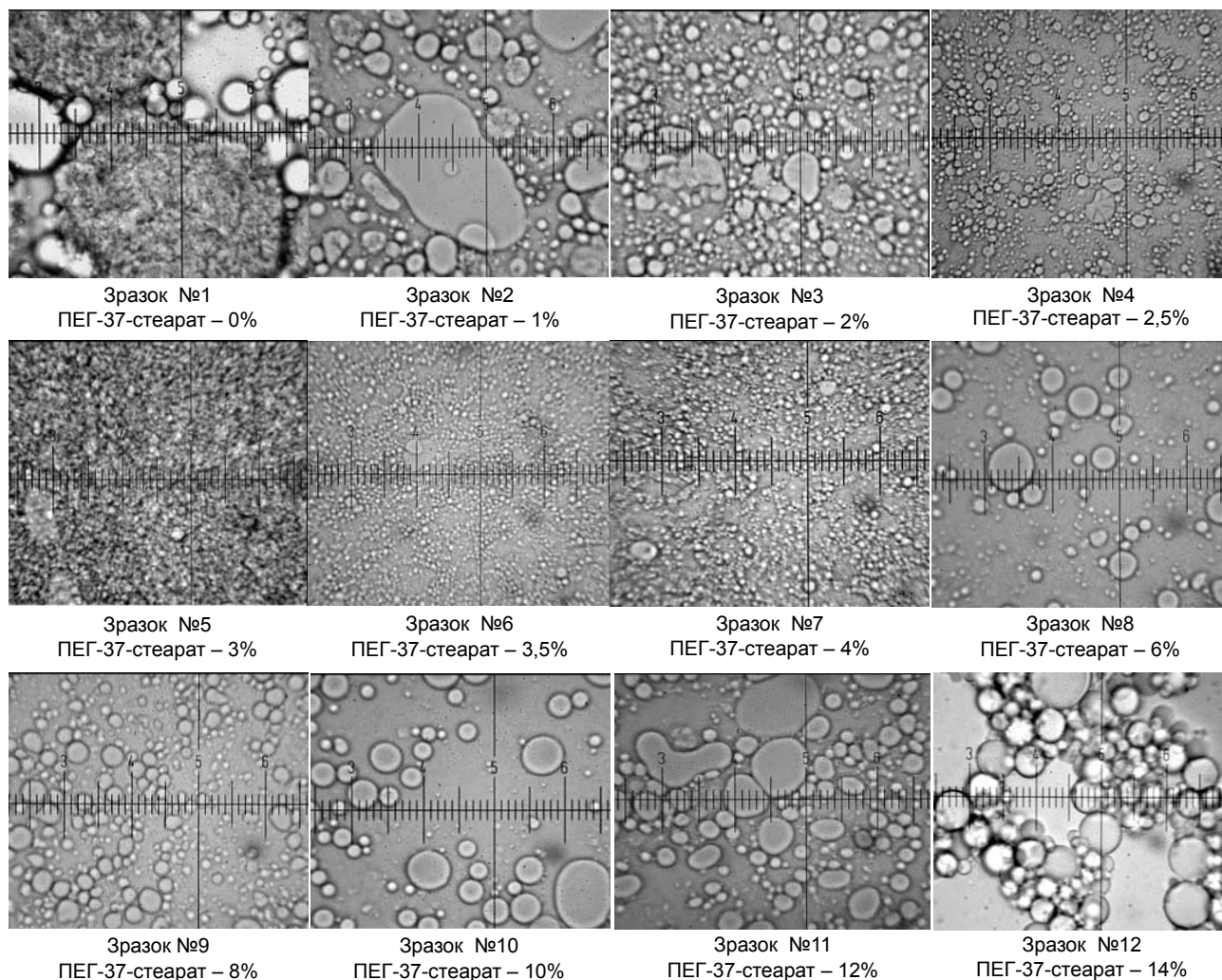
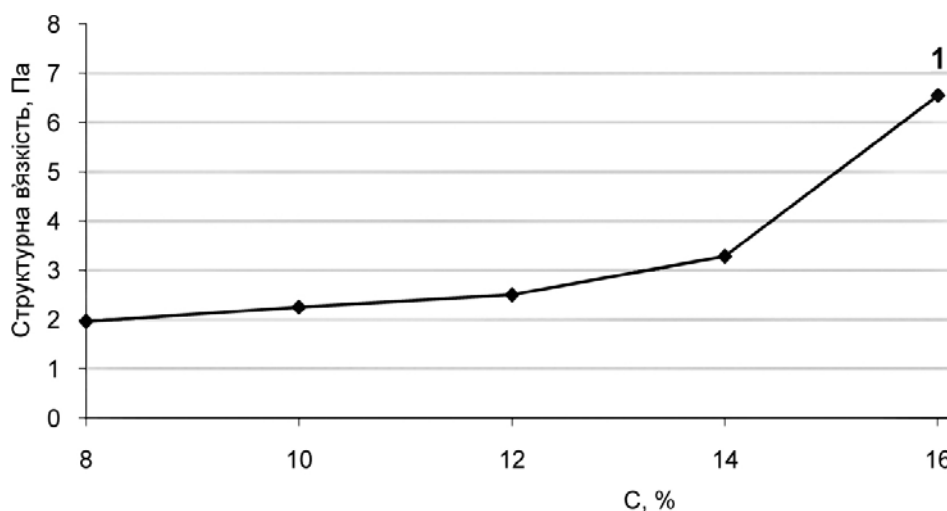


Рис. 5. Мікрофотографії зразків емульсій, виготовлених з різною концентрацією емульгатора 1 роду ПЕГ-37-стеарату.

Таблиця 1

Склад модельних зразків емульсій, виготовлених з різною концентрацією емульгаторів 2 роду

№ зразка	Співвідношення емульгаторів в емульсії	№ зразка	Співвідношення емульгаторів в емульсії
№1	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 11% / 0%	№7	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 7,5% / 3,5%
№2	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 10% / 1%	№8	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 7% / 4%
№3	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 9,5% / 1,5%	№9	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 5% / 6%
№4	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 9% / 2%	№10	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 3% / 8%
№5	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 8,5% / 2,5%	№11	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 1% / 10%
№6	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 8% / 3%	№12	гліцерилмоностеарат / цетостеариловий спирт 0% / 11%

Рис. 6. Залежність структурної в'язкості кремових основ від сумарної концентрації емульгаторів при 25°C та швидкості зсуву 81с⁻¹.

різною концентрацією емульгаторів 2 роду (табл. 1), встановлено, що зразки 1–8 мають частки емульсії розміром 1–3 мкм, їх ущільненість має максимум у зразках 7 та 8, що відповідає концентрації гліцерилмоностеарату та цетостеарилового спирту 7,5%/3,5% та 8,0%/4,0%. У зразках 9–12 частки емульсії мають переважно розміри від 6,5 мкм до 12,5 мкм з низькою ущільненістю. З погляду отримання термодинамічно стійкої емульсії раціонально обрати концентрацію 7,5%/3,5%, оскільки концентрація 8,0%/4,0% є граничною, після якої розміри часток емульсії мають розміри переважно 12,5 мкм.

У результаті дисперсного аналізу емульсій з різною концентрацією емульгатора 1 роду макрогол-37-стеарату (рис. 5) встановлено, що зразки емульсій 1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12 мають розміри часток, що варіюються від 3 до 12,5 мкм. Зразки під номером 4, 5, 6, 7 мають частки емульсій розміром 1–2 мкм з поодинокими частками у 6,5 мкм і їх високою ущільненістю. Для отримання стійкої емульсії раціонально обрати концентрацію ПЕГ-37-стеарату 3,5%, що відповідає зразку №6.

Надалі визначали оптимальну сумарну концентрацію емульгаторів. Для дослідження виготовлено 5 зразків

при співвідношенні емульгаторів гліцерилмоностеара: цетостеариловий спирт: ПЕГ-37-стеарат 2,14:1:1,17, що відповідає встановленій концентрації, з сумарною концентрацією 8%, 10%, 12%, 14%, 16%; визначали їх реологічні характеристики, наведені на рис. 6.

За допомогою структурно-механічних досліджень отриманих емульсій встановлено, що зразки з сумарною концентрацією емульгаторів 8%, 10% та 12% мають низькі показники структурної в'язкості. Зразок з сумарною концентрацією емульгаторів 16% має високі показники структурної в'язкості, що може ускладнити процес фасування крему у туби та погіршити його споживчі характеристики. Оптимальною сумарною концентрацією емульгаторів є 14%.

На основі розробленої кремової основи створено вітчизняний препарат високої якості з вмістом метилпреднізолону ацепонату для лікування алергодерматозів.

Висновки

На основі реологічних досліджень обґрунтовано оптимальну концентрацію емульгаторів 1 та 2 роду.

Встановлено оптимальну сумарну концентрацію емульгаторів, що склала 14%.

Список літератури

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: дис. ... к. фарм. н.: 15. 00. 01 / Аркуша Анатолий Алексеевич. – Х., 1982. – 184 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х.: ТОВ «ПРЕГ», 2001. – 556 с.; Доп. 1. – 2004. – 494 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / [Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д., Хоменко В.М. та ін.]; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. МВ 42-01-2002. Лікарські засоби. Порядок дослідження стабільності та становлення терміну придатності. – К. : МОЗ України, 2002. – 16 с.
5. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / під ред. проф. І.М. Перцева – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.
7. Цагарейшвили Г. В. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения / Г.В. Цагарейшвили, Г.С. Башура. – Тбилиси: Мецниереба, 1969. – 97 с.
8. European Pharmacopoeia. 5 Edition, 2005. – Strasburg: Council of Europe, 2005. – 2416 p.

Відомості про авторів:

Кухтенко Г.П., аспірант каф. промислової фармації НФаУ.

Ляпунова О.О., к. фарм. н., доцент каф. промислової фармації НФаУ.

Лисокобилка О.А., мол. н. с. лаб. рідких і м'яких лікарських засобів і аерозолів ДП «ДНЦЛЗІМП».

Надійшла в редакцію 03.09.2012 р.