

Г. М. Мельник, Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова

Національний фармацевтичний університет, Україна

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ

Відомо, що важливе місце у зовнішній терапії захворювань шкіри посідають м'які лікарські засоби, а саме мазі. Ця лікарська форма не заважає природним функціям шкіри, ефективно зволожує поверхню всмоктування, усуває запалення і свербіж. І якщо активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) забезпечують необхідну фармакологічну дію препарату, то зволоження поверхні шкіри досягається за рахунок правильно підбраної мазевої основи. Типом основи, яка у найбільшій мірі відповідає поставленій задачі, є емульсійна система олія/вода.

Метою роботи є розробка складу емульсійної основи екстемпоральної мазі для застосування у дерматології.

Матеріали та методи. У роботі використані органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні та статистичні методи.

Результати. На першому етапі досліджень було опрацьовано 10 модельних зразків екстемпоральних емульсійних основ, до складу яких в якості олійної фази вводили олію кукурудзяну. Як стабілізатори емульсійної системи використовували наступні ПАР (емульгатори): полісорбат-80, цетеарилу оліват, арахідиловий спирт, емульгатор № 1, гліцерину моностеарат. В якості гідрофільної фази – гліцерин і пропіленгліколь із метою забезпечення помірної осмотичної активності досліджуваних зразків, а також для запобігання пересушуванню і подразненню шкіри. Для модельних зразків мазевих основ, які були однорідними одразу після приготування, проводили визначення колоїдної та термостабільності. Носії, що пройшли випробування, піддавались вивченню рН, осмотичної активності та біофармацевтичним дослідженням.

Висновки. На підставі визначення однорідності, колоїдної і термічної стабільності, рН, осмотичної активності та ефективності вивільнення АФІ із зразків екстемпоральних емульсійних основ експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи екстемпоральної мазі, призначеної для використання у дерматології.

Ключові слова: склад; емульсійна основа; екстемпоральна мазь; дерматологія

G. M. MELNYK, T. G. YARNYKH, O. A. RUKHMAKOVA

National University of Pharmacy, Ukraine

EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF EXTEMPORANEOUS OINTMENT BASE COMPOSITION

It is known that soft medicines, such as ointments, play an important role in the external treatment of skin diseases. This dosage form does not interfere with the natural functions of the skin, effectively moisturizes the absorption surface, eliminates inflammation and itching. And, if the active pharmaceutical ingredients (API) provide the necessary pharmacological action of the medicine, the hydration of the skin surface is achieved through a properly selected ointment base. The type of the base that best meets the task is an emulsion system "oil in water".

Aim. To develop the emulsion base composition of extemporaneous ointment intended for the use in dermatology.

Materials and methods. Organoleptic, physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical and statistical methods have been used in the work.

Results. At the first stage of research, 10 model samples of extemporaneous emulsion bases have been processed, in the composition of which corn oil was introduced as the oil phase. The following surfactants (emulsifiers) used as stabilizers of the emulsion system: polysorbate-80, cetearyl olivate, arachidyl alcohol, emulsifier No. 1, glycerin monostearate. Glycerin and propylene glycol have been used as the hydrophilic phase to provide moderate osmotic activity of the test samples, as well as to prevent overdrying and skin irritation. Colloidal and thermal stability have been determined for model samples of ointment bases, which became homogeneous immediately after preparation. The tested bases have been subjected to pH, osmotic activity and biopharmaceutical studies.

Conclusions. Based on the determination of homogeneity, colloidal, thermal stability, pH, osmotic activity and efficiency of API release from the samples of extemporaneous emulsion bases, the composition of the emulsion base of extemporaneous ointment intended for the use in dermatology has been experimentally substantiated.

Key words: composition; emulsion base; extemporaneous ointment; dermatology

Г. Н. Мельник, Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова

Національний фармацевтичний університет, Україна

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ

Известно, что важное место в наружной терапии заболеваний кожи занимают мягкие лекарственные средства, а именно мази. Данная лекарственная форма не мешает естественным функциям кожи, эффективно увлажняет поверхность всасывания, устраняет воспаление и зуд. И если активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) обеспечивают необходимое фармакологическое действие препарата, то увлажнение поверхности кожи достигается за счет правильно подобранной мазевой основы. Типом основы, в наибольшей степени соответствующим поставленной задаче, является эмульсионная система масло/вода.

Цель работы. Разработка состава эмульсионной основы экстемпоральной мази, предназначенной для применения в дерматологии.

Материалы и методы. В работе использованы органолептические, физико-химические, фармакотехнологические, биофармацевтические и статистические методы.

Результаты. На первом этапе исследований были изучены 10 модельных образцов экстемпоральных эмульсионных основ, в состав которых в качестве масляной фазы вводили масло кукурузное. В качестве стабилизаторов эмульсионной системы использовали следующие поверхностно-активные вещества (эмульгаторы): полисорбат-80, цетеарила оливат, арахидиловый спирт, эмульгатор № 1, глицерина моностеарат. В качестве гидрофильной фазы – глицерин и пропиленгликоль с целью обеспечения умеренной осмотической активности исследуемых образцов, а также для предотвращения пересушивания и раздражения кожи. Для модельных образцов мазевых основ, которые были однородными сразу после приготовления, проводили определение коллоидной и термостабильности. Носители, прошедшие испытания, подвергались изучению рН, осмотической активности и биофармацевтическим исследованиям.

Выводы. На основании определения однородности, коллоидной и термической стабильности, рН, осмотической активности и эффективности высвобождения АФИ из образцов экстемпоральных эмульсионных основ экспериментально обоснован состав эмульсионной основы экстемпоральной мази, предназначенной для использования в дерматологии.

Ключевые слова: состав; эмульсионная основа; экстемпоральная мазь; дерматология

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Важливе значення у лікуванні хронічних захворювань шкіри має раціонально підібрана зовнішня терапія. Впродовж багатьох років спеціалісти в області медицини та дерматології, зокрема, займалися розробкою її стандартів і принципів. Було встановлено, що місцеве лікування дерматозів залежить не лише від виду і характеру ушкодження шкіри, а, насамперед, від гостроти запального процесу [1, 2].

Надзвичайно важливою є правильна послідовність застосування місцевих лікарських засобів. Так, при гострому мокнучому запальному процесі необхідна терапія з використанням водних розчинів у вигляді примочок і аерозолів, а після припинення мокнуття можливе застосування паст і присипок. У період зменшення запалення призначають креми і лише потім – мазі на жирових основах. Таким чином, вкрай необхідним для отримання позитивного терапевтичного ефекту є урахування клінічної форми і стадії захворювання шкіри [3, 4].

На теперішній час спеціалістами в області фармації запропоновано чимало м'яких лікарських засобів промислового виробництва для зовнішньої терапії різних видів дерматозів. Однак переважна їх більшість володіє рядом протипо-

казань до застосування і можливістю розвитку побічних ефектів, алергічних реакцій тощо.

У цьому аспекті актуальною стає розробка екстемпоральних мазей для застосування у дерматології, які б дозволили не лише розширити їх наявний асортимент в аптеці, а й індивідуалізувати підхід до лікування хворих.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Розглядаючи сучасні принципи фармакотерапії дерматологічних захворювань, які перебігають із вираженою сухістю шкіри, варто відмітити, що при створенні м'якої лікарської форми для зовнішнього лікування необхідно забезпечити наявність у неї не лише потрібної фармакологічної активності, а й зволожуючої дії, що досягається лише за рахунок правильно підібраної мазевої основи [5, 6].

Типом основи, який у найбільшій мірі відповідає поставленій задачі, є емульсійна система олія/вода. Емульсійні носії забезпечують високу ефективність і стабільність введених до їх складу АФІ. Крім того, завдяки високому вмісту води (до 70 %) вони поповнюють втрату вологи шкірою, легко наносяться на її поверхню, швидко всмоктуються і не залишають жирного блиску.

Оскільки фізико-хімічна стабільність емульсій типу олія/вода визначається колоїдно-міцелярними властивостями адсорбційного шару, утвореного емульгаторами, їх структурно-механічними властивостями і здатністю утворювати просторову ригідну сітку за рахунок гідрофобних взаємодій між коагуляційними центрами молекул емульгаторів, велику увагу при розробці емульсійних основ необхідно приділяти вибору оптимальних концентрацій емульгаторів.

Також до складу емульсійних носіїв для підвищення їх в'язкості та з метою забезпечення препарату зволожуючою дією додатково вводять гідрофільні неводні розчинники, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь тощо [7].

Приготування таких основ здійснюється за загальновідомою методикою при температурі 60-65 °С. Емульгатори вводять до олійної фази. Водну (гідрофільну) фазу додають частинами до олійної (гідрофобної) при постійному перемішуванні.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Аналіз літературних джерел свідчить, що переважна більшість експериментальних досліджень із розробки складу мазевих основ проводиться для лікарських засобів промислового виробництва [8-10]. Щодо екстемпоральних мазей, то сучасний асортимент їх основ є вкрай обмеженим. Основна кількість препаратів до сьогоднішнього дня і досі виготовляється на вазеліновій основі, що ніяк не відповідає сучасним стандартам зовнішньої терапії захворювань шкіри.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Саме тому, метою даної роботи є розробка складу емульсійної основи екстемпоральної мазі, призначеної для використання у дерматології.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробку складу носія здійснювали із урахуванням вимог до дерматологічних мазей, які не повинні заважати природним функціям шкіри та мають ефективно зволожувати поверхню всмоктування, усувати запалення і свербіж.

З метою вибору структуроутворюючого компоненту у складі мазевої основи досліджували можливість використання в якості емульгатора таких ПАВ, як полісорбат-80, цетеарилу оліват, арахідиловий спирт, емульгатор № 1, гліцерину моностеарат.

Як гідрофобну фазу застосували олію кукурудзяну (20 %), яка завдяки вмісту великої кількості вітамінів А, Е, F, ненасичених жирних кислот і лецитину сприяє регенерації шкіри, її живленню, зволоженню і пом'якшенню. Крім того,

використання даної олії у рецептурі мазі не потребує додаткового введення антиоксидантів завдяки наявності у своєму складі токоферолів.

Як гідрофільну фазу використовували гідрофільні неводні розчинники – гліцерин і пропіленгліколь у кількості 10 %, які здатні забезпечувати помірну осмотичну активність препарату, запобігати пересушуванню та подразненню шкіри. Крім того, позитивним моментом їх введення до складу носіїв є забезпечення стабільності останніх під час технологічного процесу [11].

Мазеві основи оцінювали за органолептичними показниками, визначали їх колоїдну та термостабільність за загальноприйнятими методиками. У зразках, що витримували вказані випробування, досліджували рН, осмотичну активність і ефективність вивільнення АФІ (флавоноїдів) [12-14].

Органолептичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні показники модельних зразків основ визначали за методиками Державної фармакопеї України.

Визначення осмотичної активності проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану в досліджах *in vitro*. Дослідження здійснювали при температурі (37,0±0,5) °С. Діалізним середовищем була вода Р. Термостатували в ультратермостаті ТС-16А (Німеччина) із точністю ± 0,1 °С.

Ефективність вивільнення АФІ із досліджуваних основ визначали методом дифузії в агар. До складу носіїв вводили настій квіток ромашки лікарської (1:10). В якості реактиву на фенольні сполуки використовували розчин заліза (III) хлориду. Чашки Петрі з досліджуваними зразками поміщали у термостат і при температурі 37 °С через кожні 15 хв вимірювали діаметри забарвлених зон.

Склади модельних зразків екстемпоральних емульсійних основ наведені у табл. 1.

Мазеві основи, що не розшарувалися одразу після приготування (№ 1-6), піддавали визначенню колоїдної та термостабільності. Отримані результати представлені у табл. 2.

З даних табл. 1 видно, що стабільними є зразки із цетеарилу оліватом і арахідиловим спиртом. Зразки № 1 і № 2 не витримували тестів на колоїдну та термостабільність.

Тому для подальшого вивчення нами були обрані емульсійні системи № 3-6. Вказані зразки були піддані дослідженню рН та осмотичної активності, результати визначення яких наведені у табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, модельні зразки основ № 3 і № 5 мають значення рН, найбільш наближені до нормального значення рН шкіри людини, що становить 5,50. Крім того, проведене вивчення осмотичної активності досліджу-

Таблиця 1

СКЛАДИ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ, %

Назва компоненту основи	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10
Олія кукурудзяна	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Полісорбат-80	3,0	3,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Цетеарилу оліват	–	–	3,0	3,0	–	–	–	–	–	–
Арахіділовий спирт	–	–	–	–	3,0	3,0	–	–	–	–
Емульгатор № 1	–	–	–	–	–	–	5,0	5,0	–	–
Гліцерину моностеарат	–	–	–	–	–	–	–	–	5,0	5,0
Гліцерин	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–
Пропіленгліколь	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ

Показник	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Однорідність	+	+	+	+	+	+
Колоїдна стабільність	–	–	+	+	+	+
Термостабільність	–	–	+	+	+	+

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ pH ТА ОСМОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ

Показник	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Значення pH	5,50±0,05	5,90±0,05	5,40±0,05	5,80±0,05
Осмотична активність, %	85	110	82	107

Таблиця 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИВІЛЬНЕННЯ АФІ ІЗ ЗРАЗКІВ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ

Зразок	Час					
	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	75 хв	90 хв
	$d_{\text{cep}}, \text{мм}$	$d_{\text{cep}}, \text{мм}$	$d_{\text{cep}}, \text{мм}$	$d_{\text{cep}}, \text{мм}$	$d_{\text{cep}}, \text{мм}$	$d_{\text{cep}}, \text{мм}$
№ 3	18	20	21	22	23	23
№ 5	15	17	18	19	20	20

ваних зразків показало, що вони володіють помірною осмотичною активністю. Відомо, що саме мазі із нейтральним pH і помірною осмотичною активністю найбільш ефективні у місцевій терапії «сухих» дерматозів.

З обраними зразками мазевих основ (№ 3 і № 5) далі проводили біофармацевтичні дослідження (табл. 4), які показали, що найкраще дифузія діючих речовин фенольної природи в агаровий гель відбувається з екстемпоральної емульсійної основи № 3.

Таким чином, на підставі проведених експериментальних досліджень для подальшого вивчення була обрана емульсійна система наступного складу: олія кукурудзяна – 20,0 %; цетеарилу оліват – 3,0 %; гліцерин – 10,0 %; вода очищена – до 100,0 %.

Далі нами планується визначення структурно-механічних характеристик обраного носія,

опрацювання його технології, а також встановлення оптимального способу введення АФІ до складу екстемпоральної мазі.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. На підставі визначення однорідності, колоїдної і термічної стабільності, pH, осмотичної активності та ефективності вивільнення АФІ із зразків екстемпоральних емульсійних основ експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи екстемпоральної мазі, призначеної для використання у дерматології.
 2. Встановлені раціональні концентрації допоміжних речовин у її складі: олія кукурудзяна – 20,0 %; цетеарилу оліват – 3,0 %; гліцерин – 10,0 %; вода очищена – до 100,0 %.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Белозоров А. П. Аутовоспалительные механизмы, связанные с инфламмосоматопатиями, в патогенезе некоторых заболеваний кожи. *Дерматология и венерология*. 2017. № 2 (76). С. 8–11.
2. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S. C. Dharmage et al. *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 17–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12268> (Date of access: 10.08.2020).
3. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac. Allergy*. 2013. Vol. 3. P. 79–87.
4. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 66 (suppl. 1). P. 8–16. DOI: 10.1159/000370220 (Date of access: 10.08.2020).
5. Калюжная Л. Д., Резникова А. А. Хронический зуд, как дерматологический синдром. *Дерматолог*. 2016. № 1. С. 46–49.
6. Демина Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013. № 1 (2). С. 8–13.
7. Хишова О. М., Бычкова Т. В., Яремчук А. А. Вспомогательные вещества в производстве мазей. *Вестник фармации*. 2009. № 4 (46). С. 97–104.
8. Морозов Ю. А., Макиева М. С. Биофармацевтические исследования in vitro по выбору оптимальной композиции вспомогательных веществ для создания мази на основе CO₂-экстракта лимонника китайского семян. *Фармация и фармакология*. 2014. № 4 (5). С. 57–62.
9. Влияние высокомолекулярных соединений на адсорбционную активность мази / Ю. В. Шикова и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013. № 3 (4). С. 44–45.
10. Гладышева С. А., Гладух Е. В. Оптимизация исследований по выбору основы-носителя мягких фармакотерапевтических средств для профилактики аллопеции. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 6. С. 70–71.
11. Пуляев Д. С. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми для лікування захворювань опорно-рухового апарату та флебітів : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01. Харків, 2011. 20 с.
12. Білоус С. Б., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. *Фармац. журн*. 2010. № 2. С. 16–27.
13. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. *Фармацевтическая отрасль*. 2013. № 1 (36). С. 79–86.
14. Шматенко В. В. Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування ранового процесу. *Вісник фармации*. 2014. № 2 (78). С. 20–24.

REFERENCES

1. Belozorov, A. P. (2017). *Dermatologhiia i venerologhiia*, 2 (76), 8–11.
2. Dharmage, S. C., Lowe, A. J., Matheson, M. C. et al. (2014). Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*, 69, 17–27. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12268>.
3. Kim, K. H. (2013). Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac. Allergy*, 3, 79–87.
4. Nutten, S. (2015). Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.*, 66 (1), 8–16. doi: 10.1159/000370220.
5. Kaliuzhnaia, L. D., Reznikova, A. A. (2016). *Dermatolog*, 1, 46–49.
6. Demina, N. B. (2013). *Razrabotka i registracziia lekarstvennykh sredstv*, 1 (2), 8–13.
7. Khishova, O. M., Bychkovskaia, T. V., Yaremchuk, A. A. (2009). *Vestnik farmatsii*, 4 (46), 97–104.
8. Morozov, Yu. A., Makieva, M. S. (2014). *Farmatsiia i farmakologhiia*, 4 (5), 57–62.
9. Shikova, Yu. V. et al. (2013). *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv*, 3 (4), 44–45.
10. Hladysheva, S. A., Hladuch, Ye. V. (2008). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*, 6, 70–71.
11. Puliaiev, D. S. (2011). Rozrobka skladu ta tekhnolohii m'iakoi likarskoi formy dlia likuvannia zakhvoriuvan oporno-rukhovoho aparatu ta flebitiv. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kharkiv: NUPh.
12. Bilous, S. B. et al. (2010). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 16–27.
13. Liapunov, N. A., Bezuhlaia, E. P. (2013). *Farmatsevticheskaia otrasl*, 1 (36), 79–86.
14. Shmatenko, V. V. (2014). *Visnyk farmatsii*, 2 (78), 20–24.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Тел. (0572) 67-91-84. E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Мельник Г. М. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>)

Ярних Т. Г. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>)

Рухмакова О. А. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

Надійшла до редакції 16.04.2020 р.