

УДК 616.5:[615.454.1:661.18

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ КРЕМУ,
ПРИЗНАЧЕНОГО ДЛЯ АТОПІЧНОЇ ШКІРИ

Федоровська М.І., Жук К.І., Серебрякова О.В.

Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк,
Україна

Вступ. Атопічний дерматит (АД) – це хронічне захворювання шкіри, яке характеризується свербінням та подразненням шкіри, часто із спадковим фактором. Причиною розвитку АД є сукупність екзогенних і генетичних чинників, що зумовлюють постійну сухість шкіри. Ця патологія потребує ефективного лікування під час загострень і постійного зволоження та догляду в період ремісії. Зовнішня терапія із застосуванням м'яких лікарських засобів (лініментів, мазей, кремів, емульгелів тощо) є основною складовою лікування осіб з атопічною шкірою [1].

При розробці крему для АД, особливу увагу слід звернути на розробку емульсійної основи 1-го роду (масло/вода). Така основа володіє низкою переваг: легко розподіляються і всмоктуються; не залишають жирного, липкого сліду на шкірі; легко видаляються зі шкіри за необхідності; можливість уведення в основу як гідрофільних, так і гідрофобних АФІ; володіє покращеними реологічними властивостями [2]. Важливими компонентами в емульсійних основах кремів є «зелені» емульгатори, що здатні утворювати ламелярні емульсії [3, 4].

Для розробки складу емульсійної основи крему ми опрацювали 8 експериментальних модельних зразків, які відрізнялися якісним і кількісним складом емульгаторів (табл. 1). Для утворення гетерогенної системи ми використовувати «зелені» емульгатори: Montanov 68, Montanov 202, Planta M та Olivem 1000. Формоутворювальними речовинами масляної фази обрано олію персикову (15 %), масло каріте (5 %) і віск білий бджолиний (5 %); частка масляної фази в експериментальних зразках становила 25 %. Для забезпечення мікробіологічної стабільності основ використовували 0,2 % консерванту калію сорбату. Концентрацію допоміжних інгредієнтів обирали за літературними даними [4, 5].

Таблиця 1. Зразки модельних рецептур емульсійних основ (на 100 г)

№ за/п	Назва компонента	Кількість компонентів, г / Номер зразка							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Олія персикова	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	20,0	15,0
2	Масло каріте (Butyrospermum parkii oleum)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	15,0	5,0
3	Віск бджолиний	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4	Емульгатор <i>Planta M</i>	3,0	5,0						
5	Емульгатор <i>Olivem 1000</i>			5,0	10,0				

6	Емульгатор <i>Montanov 68</i>					5,0	10,0		
7	Емульгатор <i>Montanov 202</i>							3,0	5,0
8	Калію сорбат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
9	Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Мета дослідження. Розробка оптимального складу емульсійної основи крему для наскірного застосування при atopічній шкірі.

Методи дослідження. Експериментальні зразки емульсійних основ оцінювали за такими показниками якості: органолептичний контроль, однорідність, колоїдна і термостабільність, рН, структурна в'язкість, дисперсність часток емульсійної системи, ступінь вивільнення АФІ з основ біофармацевтичним методом *in vitro*.

Органолептичні показники. Оцінювали колір, запах і консистенцію – переглядали мазки основ, нанесені на предметне скло або аркуш білого паперу шаром 2-4 см.

Визначення однорідності зразків основ проводили за методикою ДФУ 1.0, ст. 511.

Визначення термостабільності. В експерименті використовували по 5 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм, які наповнювали 8–10 мл досліджуваним зразком і поміщали їх у термостат марки ТС-80М-2 з температурою $42,5 \pm 2,5$ °С на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник за температури 8 – 12 °С, потім протягом 3 діб витримували їх за кімнатної температури. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок уважали стабільним [2].

Визначення колоїдної стабільності. Пробірки (по 5 пробірок для кожного зразка основи) наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок зі зразками не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщали у водяну баню за температури $42,5 \pm 2,5$ °С на 20 хв, тоді насухо витирали із зовнішнього боку, розміщували у гнізда центрифуги і центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально. Зразки вважали стабільними, якщо після центрифугування у пробірках не було розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку із розшаруванням, зразок вважали нестабільним [2].

Визначення рН здійснювали за допомогою рН-метра «рН-150МІ» (ДФУ 2 вид., том 1, п. 2.2.3) [6].

Визначення структурної в'язкості проводили на ротаційному віскозиметрі “Мур 3000 V2R” (Viscotech, Іспанія) за температури $20 \pm 0,1$ °С (ДФУ 2 вид., том 1., 2.2.10) [6].

Визначення дисперсності часток масляної фази емульсійної системи проводили за допомогою лабораторного мікроскопа ZEISS PrimoStar 3 з вмонтованою камерою (ДФУ 2 вид., том 1., 2.9.37) [6].

Біофармацевтичний метод «агарових пластинок». Визначали ефективність вивільнення фенольних сполук з емульсійних основ у 2% агаровий гель [7].

Результати дослідження. Результати дослідження зразків за органолептичними показниками (консистенція, колір, запах) і однорідністю показали, що емульгатори і їх концентрація впливають на зовнішні характеристики основ. Всі зразки мали білий колір, нейтральним запахом характерним інгредієнтам складу, проте зразки №1, 3, 5, 7 з нижчою концентрацією емульгаторів мали консистенцію рідкої емульсії, на відміну від зразків № 2, 4, 6, 8, які були кремоподібної консистенції. Зразки № 7 і 8 з емульгатором Montanov 202 в обидвох концентраціях не пройшли випробування за однорідністю, оскільки характеризувались наявністю включень у вигляді дрібних крупинок.

Беручи до уваги отримані результати, для наступних мікроскопічних досліджень було обрано основи № 2, 4, 6 з належними однорідністю й органолептичними властивостями. Результати вивчення дисперсності часток масляної фази емульсійних носіїв наведено на рис. 1.

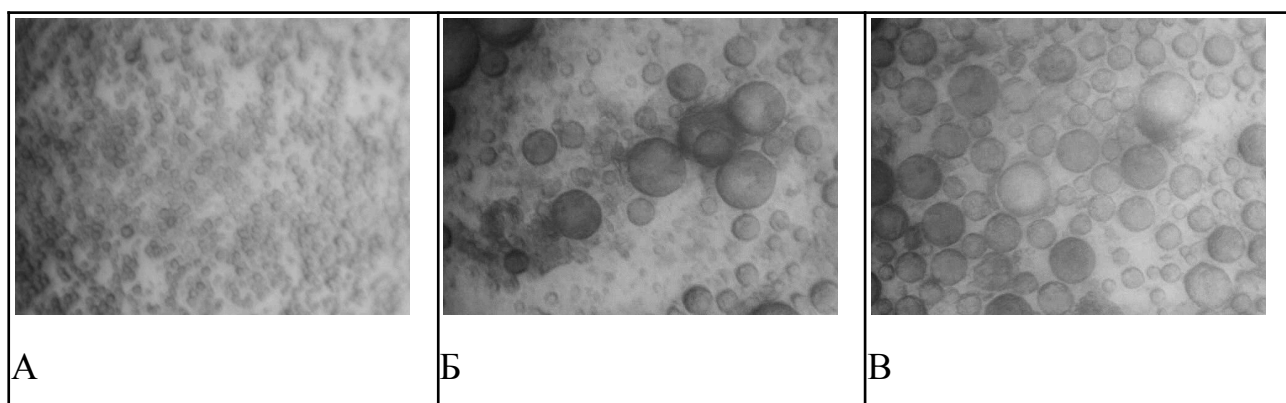


Рис. 1. Результати мікроскопічних досліджень емульсійних основ: А – зразок №2; Б – зразок № 4; В – зразок № 6

У результаті дослідження дисперсності часток емульсійної основи було виявлено, що зразок №4 (з емульгатором Olivem 1000) був неоднорідний за дисперсністю; поряд з дрібними фракціями, спостерігали наявність великих краплин масляної фази з середнім розміром діаметра 8-10 мкм. Зразок № 6 (з емульгатором Montanov 68) характеризувався меншими розмірами і розбіжностями в діаметрі частинок олії з рівномірним розподілом фракцій розміром від 2 до 8 мкм. Найменший середній розмір ($2 \pm 0,3$ мкм) і висока однорідність часток дисперсної фази спостерігали у зразок № 2 (з емульгатором Planta M).

За результатами мікроскопічних досліджень для наступних випробувань обрали зразки основ № 2 і 6. Отримані дані експериментів наведено у табл. 2. Обидві емульсійні основи мали рН у межах 6,0 – 7,0, що відповідає нормі для лікарських засобів, які застосовуються на шкірі і слизових оболонках. Ще одним важливим показником, який впливає на вибір основи-носія є колоїдна і термостабільність. Термостабільні ЛЗ здатні протидіяти негативному впливу від перепаду температур, а отже не змінювати свої фізико-хімічні властивості в

несприятливих температурних режимах. Колоїдна стабільність полягає в збереженні стану ЛЗ (відсутність розшарування) при струшуванні. Зразок №2 і №6 пройшли ці випробовування і показали належний результат.

Для зручності використання, рівномірного нанесення і розподілу на шкірі ЛЗ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем мають вкладатися у межі структурної в'язкості (η) від 2000 до 10000 мПа·с. При визначенні цього показника для зразка №2 значення становило 5800 ± 10 мПа·с, а для зразка №6 – 21600 ± 30 мПа·с. Відповідно, зразок №6 був надто густим і нерівномірно намащувався по шкірі, а зразок № 2 – мав легку текстуру і консистенцію.

Таблиця 2. Результати випробувань зразків емульсійних основ № 2 і 6

Показник	Результати дослідження	
	Зразок №2	Зразок №6
pH	$6,6 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,4$
Термостабільності	Візуально стабільний Кремаж 0 мл	Візуально стабільний Кремаж 0 мл
Колоїдна стабільність	Візуально стабільний Кремаж 0 мл	Візуально стабільний Кремаж 0 мл
Структурна в'язкість	5800 ± 10 мПа·с	21600 ± 30 мПа·с

Останнім етапом дослідження стало вивчення процесу вивільнення АФІ фенольної природи залежно від вмісту інгредієнтів емульсійних основ №2 і 6, яке проводили біофармацевтичним методом «агарових пластинок». Результати дослідження показали, що емульгатори в складі зразків основ по-різному впливають на ступінь вивільнення АФІ (рис. 2). Діаметр забарвлених зон від початку та до кінця дослідження змінився для емульсійної основи з емульгатором Montanov 68 з 18,6 мм до 42,2 мм, а в основи з емульгатором Planta M з 22 мм до 46,2 мм. Отримані результати свідчать про високу пенетрувальну здатність обидвох носіїв, проте застосування у складі основи крему емульгатора Planta M забезпечує ефективніше вивільнення АФІ, ніж емульгатора Montanov 68.

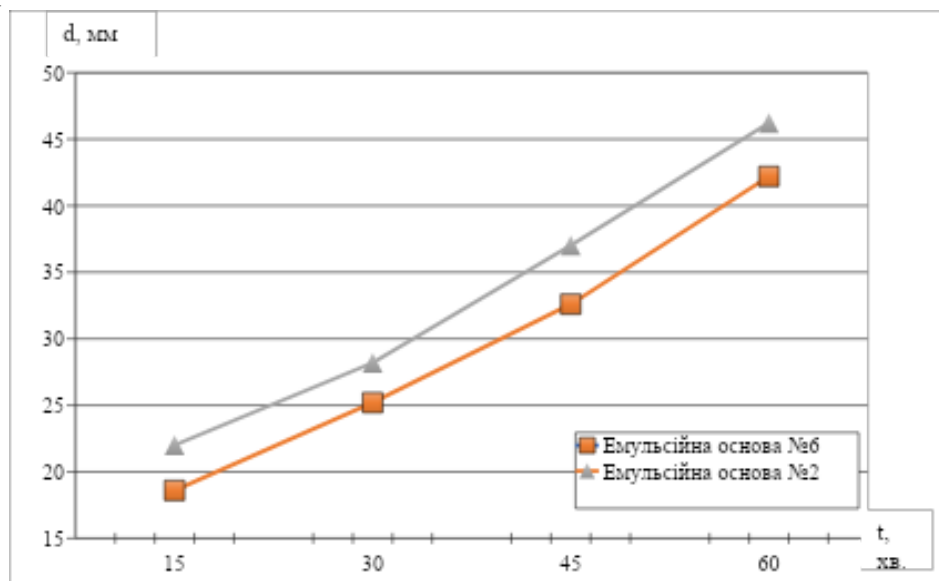


Рис. 2 Графік залежності діаметру забарвленої зони від часу проведення експерименту

Отже, для подальшої розробки крему для наскірнього застосування при atopічній шкірі, нами було обрано зразок основи №2, яка характеризувалась покращеними властивостями порівняно з іншими досліджуваними основами.

Висновки. 1. Виготовлено й опрацьовано склади восьми зразків емульсійних основ з різною концентрацією і номенклатурою «зелених» емульгаторів, а саме: Planta M (3 і 5%), Olivem 1000 (5 і 10%), Montanov 68 (5 і 10%) і Montanov 202 (3 і 5%).

2. Проведено органолептичні, фізико-хімічні і біофармацевтичні дослідження модельних зразків емульсійних основ (зовнішній вигляд, однорідність, рН, колоїдна і термостабільність, дисперсність внутрішньої фази емульсії, структурна в'язкість, ефективність вивільняти АФІ в «агарове середовище»), за якими відібрано оптимальний зразок для подальших досліджень наступного складу: олія персикова – 15,0; масло каріте – 5,0; віск бджолиний – 5,0; емульгатор Planta M – 5,0; калію сорбат – 0,2; вода очищена до 100,0.

Список використаних джерел

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Атопічний дерматит». 2016. URL: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016_670_akn_ad.pdf

2. Ковальова Т. М., Половко Н. П. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013. №2. С. 222-229.

3. Efficient development of green emulsifier/emollient-based emulsion vehicles: From rsm optimal experimental design to abridged *in vivo* assessment / M. Vukašinović, S. Savić, N. Cekić et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 486. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020486>

4. Єфімова В.Г., Пилипенко Т.М., Матвеева А.В. Розробка складу емульсійного косметичного продукту з фітостеролами на основі емульгаторів природного походження / Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: Технічні науки. 2022. Том 33 (72), № 1. С. 246-250.

5. Chauhan L., Gupta S. Creams: A review on classification, preparation methods, evaluation and its applications. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020. Vol. 10 (5). P. 281-289.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

7. Тихонов О.І. Біофармація: підручник / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець [та ін.]; за ред. О.І. Тихонова. Харків: вид-во НФАУ «Золоті сторінки», 2003. 262 с.