

УДК 615.454.1.014.22

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КРЕМУ "СТЕРОКОРТ"

Г.П. Кухтенко, О.О. Ляпунова, О.А. Лисокобилка
Національний фармацевтичний університет (Харків)
Державне підприємство "Державний науковий центр
лікарських засобів і медичної продукції" (Харків)

Вступ

Державна фармакопея України вимагає, щоб усі лікарські засоби, що мають консистентні властивості, мали завжди постійні реологічні параметри, оскільки вони відображають як лікувальні, так і споживчі характеристики готового лікарського засобу. Тому, з метою одержання стабільного крему "Стерокорт" з погляду його реологічних характеристик, нами були проведені такі технологічні дослідження, як вивчення впливу температури, швидкості перемішування та її тривалість на структурно-механічні параметри досліджуваного крему [2, 4, 7, 8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконані відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та є фрагментом тем "Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв'язку "структура-дія", (номер державної реєстрації 0198U007011).

Метою роботи є всебічні реологічні дослідження розробленого крему "Стерокорт".

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень є розроблений нами лікарський препарат "Стерокорт" у формі крему із вмістом метилпреднізолону ацепонату. Реологічні дослідження крему проводили за загальноприйнятними методиками - на ротаційному віскозиметрі із коаксіальними циліндрами "Реотест-2" (Німеччина) при температурах від 25°C (максимальна температура зберігання лікарського засобу) до 60°C (температура, при якій композиція знаходиться у плавкому стані). За результатами вимірю-

вання будували реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву ($D\dot{\gamma}$) [2, 5].

Отримані результати та їх обговорення

Для стандартизації технології виготовлення крему та умов збереження необхідно знати вплив температури на реологічні параметри (пластичність, еластичність, структурну в'язкість, тиксотропність, тип течії) лікарського засобу [1, 6].

В результаті реологічних досліджень крему в залежності від температури (рис.1) при її зменшенні від 60°C до 25°C було встановлено, що при температурі 50°C і вище композиція знаходиться у рідкому стані та має ньютонівський тип течії. При зниженні температури від 50°C і нижче відбувається поступове структурування системи та набуття нею тиксотропних властивостей. Так, вже при 45°C крем має слабкий псевдопластичний тип течії, що переходить у псевдопластичний тип течії при 40°C. В інтервалі температур від 35°C до 25°C крем характеризується пластичним типом течії з наявними слабкими тиксотропними властивостями, про що свідчать незначні площі гістерезису, та мають низьку нижню межу течії [1, 3, 5, 6].

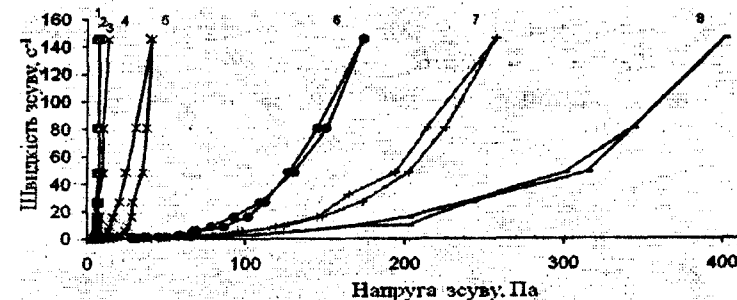


Рис. 1. Залежність реопараметрів крему від температури при її зниженні: 1 - 60°C; 2 - 55°C; 3 - 50°C; 4 - 45°C; 5 - 40°C; 6 - 35°C; 7 - 30°C; 8 - 25°C.

Дещо інші закономірності спостерігаються при дослідженні реологічних властивостей крему від температури у зворотному напрямку, тобто при збільшенні температури від 25°C до 60°C (рис. 2). Так, в інтервалі температур від 25°C до 40°C системі властивий пластичний тип течії з високою нижньою межею. При 45°C відбувається зниження нижньої межі течії, крем набуває

псевдопластичний характер із зменшенням тиксотропних властивостей, а при 55°C і вище - ньютонівський тип течії [5, 6, 8].

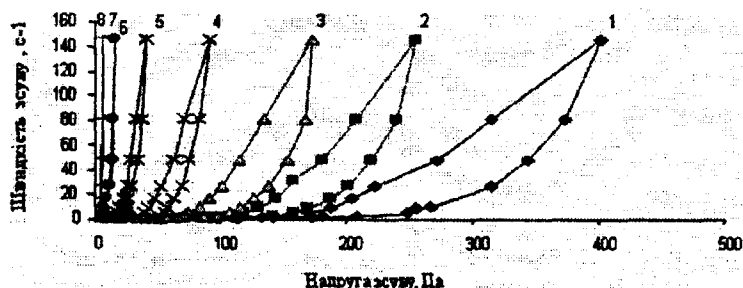


Рис. 2. Залежність реопараметрів крему від температури при її збільшенні: 1 - 25°C; 2 - 30°C; 3 - 35°C; 4 - 40°C; 5 - 45°C; 6 - 50°C; 7 - 55°C; 8 - 60°C.

З отриманих результатів видно, що процес емульгування та перемішування можна вести при температурі 55-60°C, оскільки при такій температурі система має низьку в'язкість, що забезпечить рівномірний розподіл речовин та економію енергоносіїв. Для полегшення дозування крему в туби при необхідності можливий підігрів маси до температури не вище 30°C, оскільки крем є легкоплавким. При цьому слід звернути увагу на те, що при фасуванні крему на високопродуктивному тубонаповнювачі (понад 100 туб за хвилину) можливий самовільний підігрів маси за рахунок високого градієнту швидкості зсуву при дозуванні, під час якого спостерігається зменшення структурної в'язкості. Тому для збереження коагуляційної стабільності розробленого крему процес дозування краще вести при температурі 25°C.

Під час технологічного процесу виробництва крему не менш важливим є швидкість та час перемішування маси. Одержаний крем може бути неоднорідний через низьку швидкість та недостатній час перемішування або ж розшаровуватися через руйнування внутрішньої структури при високій швидкості та тривалому перемішуванні.

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для крему при різних температурах в інтервалі від 25°C до 60°C показало, що в'язкість крему зменшується із зростанням градієнта швидкості зсуву. Результати дослі-

джень приведені на рис. 3 та таб. 1. Таким чином при швидкості зсуву 9 с⁻¹ та 27 с⁻¹ відбувається поступове руйнування коагуляційної структури із зменшенням структурної в'язкості до стану ньютонівської рідини з переходом у золь-гель при 45°C. При цьому характерно, що у зворотньому напрямку відновлення структури відбувається частково. Так при швидкості зсуву 9 с⁻¹ структура відновлюється на 62,51%, а при 27 с⁻¹ - на 76,97% (таб. 1). При швидкості зсуву 81 с⁻¹ відбувається миттєве руйнування структурованої системи.

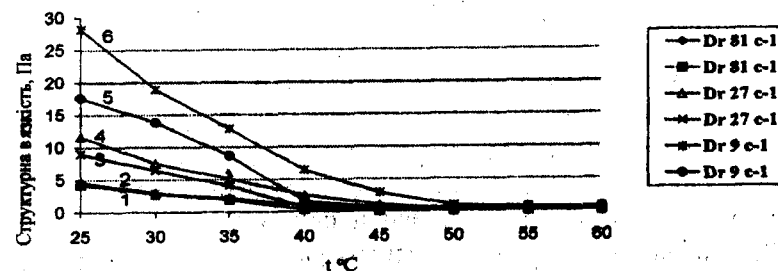


Рис. 3. Залежність структурної в'язкості крему від температури при її зростанні (2, 4, 6) та зниженні (1, 3, 5) та різних швидкостях зсуву.

Таблиця 1

Структурна в'язкість крему при різних температурах та різних швидкостях зсуву

Температура, °C	Структурна в'язкість (Па·с) при збільшенні / зменшенні температури		
	D, 9,0 с ⁻¹	D, 27,0 с ⁻¹	D, 81,0 с ⁻¹
25	28,25 / 17,66	11,68 / 8,99	4,60 / 4,25
30	18,95 / 13,81	7,49 / 6,42	2,96 / 2,78
35	12,84 / 8,67	5,14 / 4,07	2,07 / 1,86
40	6,42 / 1,61	2,57 / 0,75	1,03 / 0,37
45	2,89 / 0,64	1,12 / 0,27	0,46 / 0,12
50	0,96 / 0,64	0,43 / 0,27	0,18 / 0,09
55	0,64 / 0,64	0,21 / 0,21	0,09 / 0,09
60	0,64 / 0,64	0,21 / 0,21	0,09 / 0,09

В результаті вивчення впливу тривалості перемішування за допомогою внутрішнього циліндру реовіскозиметра (рис. 4), було встановлено що вже після 5 хвилин руйнування коагуляційної системи в'язкість зменшується на 18,56%. З часом спостерігається відновлення структури, а саме через 1 годину система відновлюється на 85,45% та на 100% через добу, що гарантує якість споживчих властивостей розробленого крему.

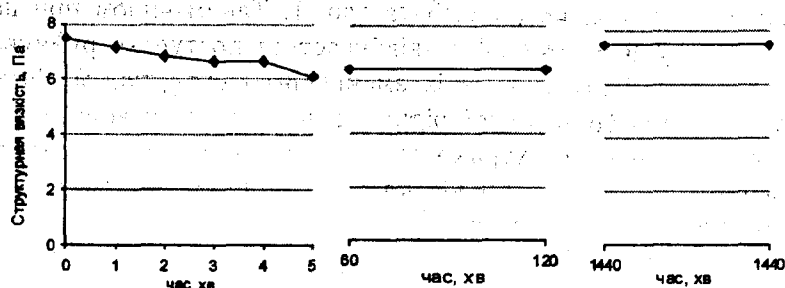


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості крему (при 25 °С) від часу перемішування із швидкістю перемішування 45 об/хв та її відновлення.

Дослідження реологічних властивостей крему необхідні для вибору оптимальних умов (температури та швидкості перемішування) приготування, транспортування та фасування крему. Тривала механічна обробка крему сприяє зменшенню її в'язкості (рис. 4) і це може виявитись критичним при виробництві крему.

Таким чином, всебічне вивчення реологічних характеристик крему має теоретичний і практичний інтерес, оскільки вони можуть слугувати оцінкою якості лікарського засобу на етапі створення, виробництва, зберігання та застосування крему.

Висновки

1. За результатами реологічних досліджень було встановлено, що процес емульгування суміші можна вести при температурі 55-60°C.
2. Процес дозування крему у туби необхідно вести при температурі 25°C-30°C.
3. Тривала механічна обробка крему суттєво не впливає на структурно-механічні показники якості крему.
4. На основі проведених досліджень планується розробка технологічного промислового регламенту виробництва крему "Стерокорт".

Література

1. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций : дис. ... к. фарм. н.: спец. 15. 00. 01 / Анатолий Алексеевич Аркуша. - Харьков, 1982. - 184 с.

2. Державна фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харьков: РІРЕГ, 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. фармац. навч. закл. / [Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д., Хоменко В. М. та ін.]; за ред. І. М. Перцева. - Харків: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.

4. МВ 42-01-2002. Лікарські засоби. Порядок дослідження стабільності та становлення терміну придатності. - Київ: МОЗ України, 2002. - 16 с.

5. Теңцова А. И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А. И. Теңцова, 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 Ed.]. - Strasbourg: Council of Europe, 2005. - 2416 p.

Резюме

Кухтенко Г.П., Ляпунова О.О., Лисокобилка О.А. Розробка технології виробництва крему "Стерокорт".

На підставі результатів реологічних досліджень було обґрунтовано температурні та швидкісні параметри технологічного процесу виробництва крему.

Ключові слова: крем "Стерокорт", реологічні дослідження, структурна в'язкість

Резюме

Кухтенко Г.П., Ляпунова О.А., Лисокобилка А.А. Разработка технологии производства крем "Стерокорт".

На основании результатов реологических исследований были обоснованы температурные и скоростные параметры технологического процесса производства крема.

Ключевые слова: крем "Стерокорт", реологические исследования, структурная вязкость.

Summary

Kukhtenko G.P., Lyapunova O.O., Lysokobylka O.A. The development of the "Sterocort" cream production technology.

On the basis of rheological studies results have been grounded temperature and speed parameters of the cream production technological process.

Key words: cream "Sterocort" rheological research, structural viscosity.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко