

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ ПАЛЬМИ САБАЛЬ ТА НАСТОЙКОЮ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

Ключові слова: емульгель, андрогенна алопеція, технологія, параметри емульгування

Андрогенна алопеція (АА) – захворювання, спричинене дією андрогенів на волосяні фолікули в осіб зі спадковою схильністю, що супроводжується надмірним випадінням волосся [1]. Лікування АА потребує тривалого застосування засобів місцевої та/або системної дії. Аналіз вітчизняного ринку свідчить, що для місцевої терапії АА широко застосовують косметичні та лікарські засоби (ЛЗ) на основі міноксидилу (периферійного вазодилатора). Проте тривале застосування зазначених препаратів викликає розвиток місцевих та системних побічних дій [2, 3]. На відміну від синтетичних, засоби на рослинній основі мають вищий ступінь безпеки і, при цьому, не поступаються в ефективності. Тому розроблення нових лікарських препаратів (ЛП) на рослинній основі для лікування АА є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

Зважаючи на особливості етіопатогенезу захворювання, було розроблено і експериментально обґрунтовано склад емульгелю для профілактики і лікування АА, діючі компоненти якого (екстракт пальми сабаль (*Serenoa repens*), настойка софори японської (*Styhnolobium japonicum*)) при місцевому застосуванні виявляють антиандрогенну, венотонізуючу та фолікулостимулювальну дію [4, 5].

Носієм діючих речовин в опрацьованій лікарській формі (ЛФ) було обрано емульгелеву основу з олією гарбуза (гідрофобна фаза), 0,3%-м розчином карбополу марки Ultrez 10 (гідрофільне дисперсне середовище) та комплексом емульгаторів I і II роду. Склад та співвідношення компонентів основи підтверджено фізико-хімічними, біофармацевтичними й мікробіологічними дослідженнями [6].

Важливим етапом розроблення нових ЛЗ є вибір оптимальної технології приготування. Основними технологічними параметрами, що впливають на якість та стабільність емульсійних ЛФ, є порядок змішування фаз, температурний режим приготування, швидкість та тривалість емульгування [7, 8].

Тому метою цього дослідження було розроблення раціональної технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настойкою софори японської для профілактики й лікування АА.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження використовували зразки емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настойкою софори японської, виготовлені із застосуванням різних технологічних параметрів. На першому етапі було визначено раціональний метод емульгування, оскільки саме від нього залежить ступінь дисперсності масляної фази гетерогенної системи. Змішування фаз виконували трьома основними методами: прямим емульгуванням (додавання внутрішньої фази до зовнішньої), поперемінним додаванням водної та масляної фаз до суміші емульгаторів та зворотним емульгуванням (додавання зовнішньої фази до внутрішньої) [8].

У виготовлених зразках визначали структурну в'язкість ротаційним віскозиметром типу Брукфільда (VR-3000, Муг VISKOTECH, Іспанія) за температури 20 °С, зі швидкістю 20 об/хв за стандартною методикою ДФУ (2-ге вид., п. 2.2.8); ступінь дисперсності – методом мікроскопії за допомогою мікроскопа Delta Optical Genetic Pro (Польща) із вмонтованою камерою (об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18) та рН – потенціометричним методом у 10%-х водних витягах емульсій на рН-метрі 150 МИ (Росія) (ДФУ 2-ге вид., п. 2.2.3) [9].

Подальші дослідження було спрямовано на визначення оптимальної температури, швидкості та тривалості емульгування, а також впливу зазначених параметрів на розміри масляної фази гетерогенної системи. Під час встановлення температурного режиму враховували термостабільність основних та допоміжних речовин, а також температуру плавлення найбільш тугоплавкого компонента. Диспергування здійснювали на змішувачі МІ-2 для рідких та емульсійних ЛФ протягом 15 хв із різною швидкістю (500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000, 5 000 об/хв).

Вплив тривалості гомогенізації на ступінь дисперсності встановлювали шляхом перемішування зразків за обраної швидкості – 2 000 об/хв упродовж 10, 20, 30, 40, 60 хв. Для оцінки якості виготовлених зразків використовували такі показники: зовнішній вигляд, в'язкість та ступінь дисперсності [9].

Результати дослідження та обговорення

Приготування емульгелю здійснювали за 60 °С, оскільки температура плавлення найбільш тугоплавкого компонента основи – емульгатора цетилового спирту становить 52 °С. Застосовувати вищу температуру не доцільно, оскільки це може призвести до руйнування колоїдно-міцелярної системи розчину карбополу.

Під час вибору методу емульгування було встановлено, що кількість частинок масляної фази з розміром до 4 мкм в емульсії, виготовленій поперемінним додаванням обох фаз до суміші емульгаторів, становить 82,3%. Аналогічні фракції у зразках, виготовлених прямим та зворотним емульгуванням становлять відповідно 81,6% та 11,5% (рис. 1). Оскільки за прямого емульгування утворюється значна кількість частинок із розміром понад 8 мкм (15,9%), що суттєво знижує стабільність гетерогенної системи, ми зупинили свій вибір на зразку, виготовленому почерговим додавання обох фаз до емульгаторів.

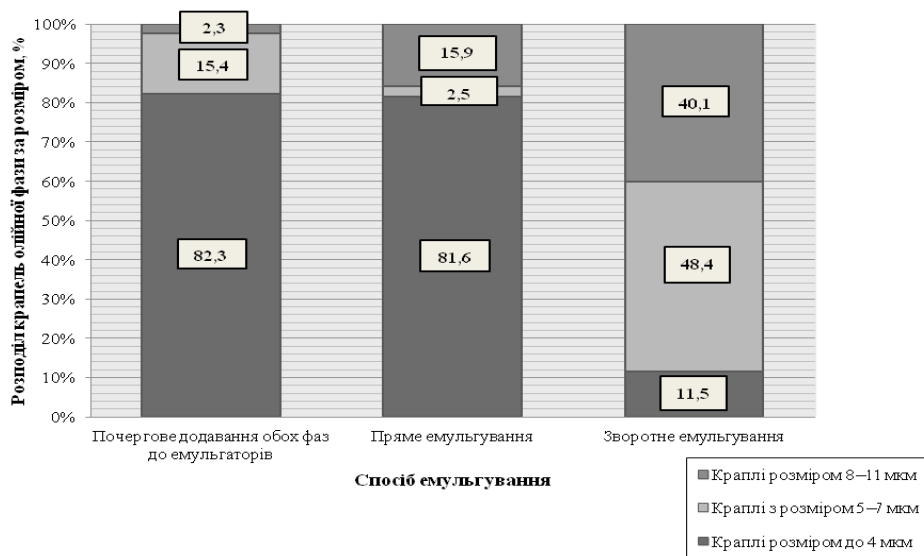


Рис. 1. Вплив методу емульгування на розподіл крапель масляної фази в емульсійній основі

Під час визначення впливу способу емульгування на структурні параметри було встановлено, що зразок, виготовлений поперемінним додавання обох фаз до емульгатора, має в'язкість, близьку до в'язкості емульсійної основи, тобто 3 250 МПа·с. Результати потенціометричного визначення вказують на те, що спосіб емульгування суттєво не впливає на показник рН, який знаходиться в межах 4,75–5,00. Таким чином, оптимальним методом емульгування, що забезпечує високий ступінь дисперсності, однорідність та належні структурні властивості емульгелю, є почергове додавання масляної та водної фаз до суміші емульгаторів.

Результати визначення швидкості перемішування показали, що зі збільшенням цього показника зростає дисперсність та однорідність емульсійної системи. Зважаючи на це, було встановлено, що швидкості 500, 1 000 та 1 500 об/хв недостатньо для одержання однорідної тонкодисперсної гетерогенної системи. Інтенсивність перемішування впливає не лише на ступінь дисперсності, а й на органолептичні та реологічні властивості. Зі збільшенням швидкості емульгування знижується структурна в'язкість зразків і, відповідно, зростає ймовірність втрати стійкості гетерогенної системи. Із рис. 2 випливає, що з підвищенням швидкості до 2 000 об/хв структурна в'язкість зразків знаходиться в межах 3 200–3 400 мПа·с, за швидкості понад 2 000 об/хв цей показник знижується до 2 400 мПа·с. При цьому процес перемішування супроводжується утворенням значної кількості пухирців повітря, що може призвести до зниження стабільності в процесі зберігання та застосування. Тому оптимальною, з урахуванням зазначених параметрів, є швидкість перемішування 2 000 об/хв, оскільки вона забезпечує належний ступінь дисперсності та реологічні параметри.

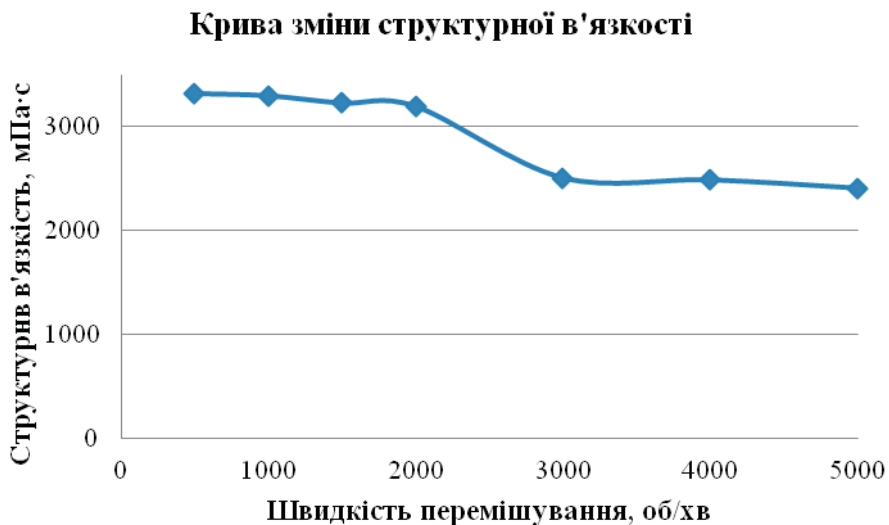


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості від швидкості перемішування

Не менш важливим під час опрацювання технології є визначення тривалості перемішування емульсійної ЛФ. Нами було встановлено, що середні розміри частинок дисперсної фази інтенсивно зменшуються (з 8,1 мкм до 2,1 мкм) протягом перших 30 хв гомогенізації (рис. 3). Перемішування емульсії понад 30 хв суттєво не змінює дисперсності масляної фази. Тому, враховуючи технологічні та економічні аспекти, ми зупинили свій вибір на тривалості перемішування 30 хв.

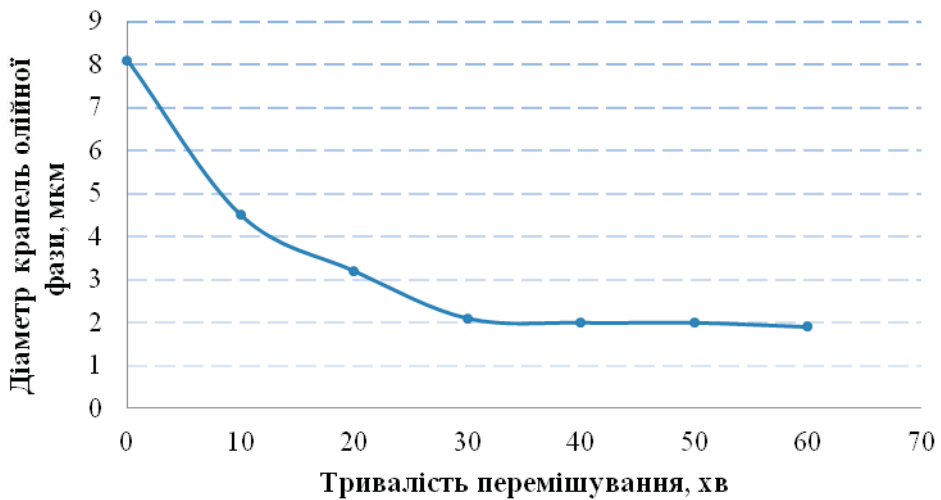


Рис. 3. Вплив тривалості перемішування на розмір частинок масляної фази емульгелю

Таким чином, отримані результати випробувань вказують на те, що оптимальним методом емульгування є поперемінне додавання водної та масляної фаз до суміші емульгаторів за температури 60 °С, а необхідний ступінь дисперсності масляної фази досягається шляхом гомогенізації за 2 000 об/хв упродовж 30 хв.

За допомогою фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень було встановлено, що екстракт пальми сабаль має найвищий ступінь пенетрації у разі введення його у вигляді тонкодисперсної суспензії з настояюкою софори японської в кінці технологічного процесу. Летку ефірну олію лаванди вводили до готового емульгелю за температури не вище 45 °С. Спосіб введення антимікробних консервантів (калію сорбату та саліцилової кислоти) обґрунтовували, враховуючи їхні фізико-хімічні властивості. Калію сорбат додавали до розчину карбополу, оскільки цей консервант додатково виконує функцію згущувача карбополового гелю. Саліцилову кислоту розчиняли в невеликій кількості настоянки софори японської та вводили до готової ЛФ (рис. 4).

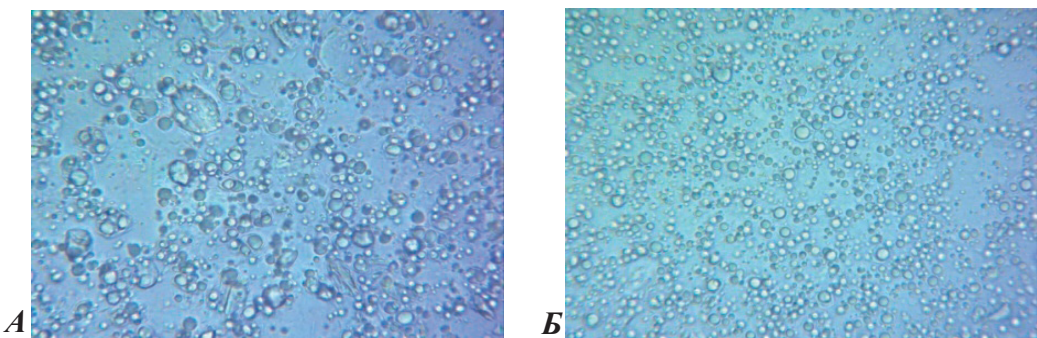


Рис. 4. Дисперсність емульгелю без стадії гомогенізації (А); дисперсність емульгелю, гомогенізованого зі швидкістю 2 000 об/хв упродовж 30 хв (Б)

На підставі проведених досліджень нами розроблено технологічну схему емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настояюкою софори японської (рис. 5).

Висновки

1. На підставі експериментальних досліджень було визначено технологічні параметри виготовлення емульгелю, а саме: температурний режим – 60 °С, емульгування

шляхом почергового введення масляної та водної фаз до суміші емульгаторів, параметри гомогенізації – 30 хв зі швидкістю 2 000 об/хв.

2. Розроблено блок-схему приготування емульгелю в лабораторних умовах.

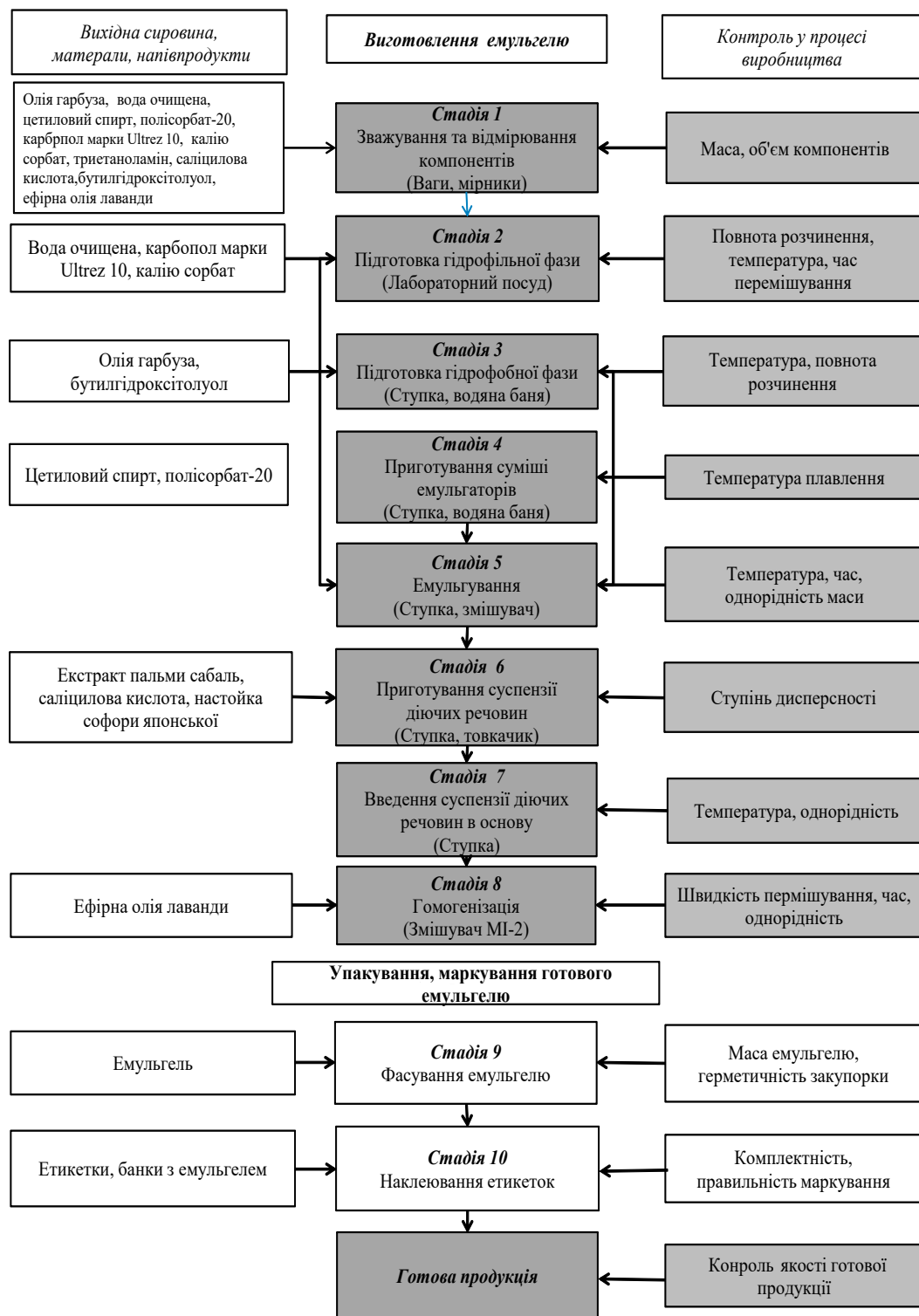


Рис. 5. Блок-схема виготовлення емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настоячкою софори японської в лабораторних умовах

Список використаної літератури

1. Святенко Т. В., Андриуца Л. А. Алопеция: классификации, этиопатогенез, клинические проявления, современные возможности терапии // *Medix. Anti-Aging*. – 2011. – № 1 (19). – С. 65–69.
2. Дюдюн А. Д., Поліон Н. М., Кривенко Е. Л. та ін. Ефективність і переносимість лосьйону-спрею «Minox 5» та «Minox 2» у лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію // *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. – 2012. – № 3 (46) – С. 95–101.
3. Messenger A. G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth // *British J. Dermatology*. – 2004. – N 8 (150). – P. 186–194.
4. Patil K. T., Sapkale G. N., Surwase U. S. et al. Herbal medicines as an effective therapy in hair loss // *Res. J. Pharmac., Biol. and Chem. Sci.* – 2010. – N 1 (2). – P. 773–780.
5. Chatterjee S., Agrawala S. K. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia // *Natural Product Radianse*. – 2003. – N 2(6). – P. 302–305.
6. Заявка пат. на корисну модель № u 201609566 Косметичні засоби для корекції андрогенної алопеції / Федоровська М. І., Ярема І. О., Половко Н. П. – Заявл. 16. 09. 2016.
7. Гладух С. В., Безрукавий Є. А., Шмирьова Ю. В. Розробка технології виробництва м'якої лікарської форми для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу // *Укр. біофармац. журн.* – 2011. – № 6 (17). – С. 48–52.
8. Горлачова В. І., Вишневецька Л. І. Розробка технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран // *J. «Science Rise»*. – 2016. – N 2/4 (19). – P. 51–57.
9. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. –723 с.

Надійшла до редакції 19 жовтня 2016 р.

И. А. Ярема¹, М. И. Федоровская¹, Н. П. Половко²

¹ ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬГЕЛЯ С ЭКСТРАКТОМ ПАЛЬМЫ САБАЛЬ И НАСТОЙКОЙ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Ключевые слова: эмульгель, андрогенная алопеция, технология, параметры эмульгирования

АННОТАЦИЯ

Андрогенная алопеция – болезнь, вызванная чрезмерным влиянием андрогенов на волосяные фолликулы, лечение которой требует длительного применения средств системного и/или местного действия. На отечественном фармацевтическом рынке синтетические средства для лечения андрогенной алопеции представлены препаратами миноксидила, которые при местном длительном применении вызывают множество побочных эффектов. Поэтому актуальность разработки препаратов с действующими веществами растительного происхождения не вызывает сомнения.

Учитывая особенности патогенеза андрогенной алопеции, были разработаны состав и технология эмульгеля, главные действующие вещества которого (экстракт пальмы сабаль и настойка софоры японской) при местном применении обеспечивают антиандрогенное, венотонизирующее и фоликулопротекторное действие.

Качество дерматологических средств в большой степени зависит от технологии изготовления. Поэтому целью исследования была разработка рациональной технологии эмульгеля с экстрактом пальмы сабаль и настойкой софоры японской для профилактики и лечения андрогенной алопеции.

Образцы эмульгеля изготавливали с применением различных технологических приёмов, а именно: способ эмульгирования, температуры, скорости и продолжительности перемешивания. Изготовленные образцы контролировали на однородность, степень дисперсности (методом микроскопии посредством микроскопа Delta Optical Genetic Pro, Польша), pH (методом потенциометрии на pH-метре 150 МИ, Россия) и структурную вязкость (ротационным вискозиметром Брукфильда VR-3000, Мут VISKOTECH, Испания).

Оптимальный температурный режим приготовления эмульгеля – 60 °С, поскольку температура плавления наиболее тугоплавкого компонента рецептуры (цетилового спирта) составляет 52 °С. При

выборе способа эмульгирования было определено, что поочередное добавление гидрофильной и масляной фаз к эмульгаторам обеспечивает наивысшую дисперсность и оптимальные реологические свойства эмульгеля.

Наилучшей скоростью гомогенизации, обеспечивающей высокую степень дисперсности и структурную вязкость в пределах 3 200–3 400 мПа·с, является 2 000 об/мин. Интенсивное уменьшение размеров частиц дисперсной фазы наблюдается на протяжении 30 мин перемешивания.

По итогам исследования было установлено, что оптимальным способом эмульгирования является поочередное добавление масляной и водной фаз к смеси эмульгаторов при температуре 60 °С, скорости гомогенизации 2 000 об/мин на протяжении 30 мин.

I. O. Yarema¹, M. I. Feodorovska¹, N. P. Polovko²

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF EMULGEL TECHNOLOGY WITH SAW PALMETTO EXTRACTS AND OF JAPANESE SOPHORA TINCTURE FOR ANDROGENETIC ALOPECIA TREATMENT

Key words: emulgel, androgenetic alopecia, technology, emulsification parameters

ABSTRACT

Androgenic alopecia is a hair disease caused by an excessive influence of androgens on hair follicles, whose treatment requires long-term use of systemic and / or local action drugs. In Ukrainian pharmaceutical market for the androgenic alopecia treatment synthetic drug minoxidil is presented, which in the local long-term application causes many side effects. Therefore, the drugs development of plant origin is important.

Taking into account of the androgenic alopecia pathogenesis, it was developed the emulgel composition and technology, which has Saw Palmetto extract and Sophora Japonica tincture as active ingredients. Their main biological active substances applying topically provide anti-androgenic, venotonic and follicles protective action.

The qualities of dermatological remedies in large measure are influenced by their technological process. Therefore, the purpose of this investigation was the development of a rational emulgel technology with Saw Palmetto extract and Sophora Japonica tincture for the androgenic alopecia prevention and treatment.

Samples of emulgel were manufactured with applying of different technological methods, namely: the method of emulsification, temperature, rate and duration of stirring. Prepared samples were controlled by uniformity, dispersion degree (with microscope Delta Optical Genetic Pro, Poland), pH (with pH-meter 150 MI, Russia) and structure viscosity (with rotational viscometer Brookfield VR-3000, Myr VISKOTECH, Spain).

The optimal temperature for the emulgel preparation is 60 °С, since the melting temperature of cetyl alcohol (the most refractory component of the formulation) is 52 °С. When choosing the emulsifying method it was found that sequential addition of hydrophilic and oil phases to emulgators provided the highest dispersion and optimally rheological properties of the emulgel.

The best homogenization speed, providing a high degree of dispersion and structural viscosity in the range 3 200–3 400 mPas, is 2 000 rev/min. The intensive size reduction of the dispersed phase was observed for 30 min stirring.

As a result of investigation, it was established that the best method of emulsification was the sequential adding of oil and aqueous phase to the mixture of emulsifiers at the temperature – 60 °С, the speed – 2 000 rev/min for 30 min.

Електронна адреса для листування з авторами: gulejchuk.inna@mail.ru