

УДК 615.45+544.3.01

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК КОНСЕРВАНТОВ И ВИТАМИНОВ НА ТЕМПЕРАТУРУ ПЛАВЛЕНИЯ ОСНОВЫ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Миняева О.А., Куприянова Н.П., Григорьева У.А., Сидорченко А.С., Зацепина М.Н.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Россия (454092 Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: kanc@chelsma.ru

Дана количественная оценка влияния вспомогательных веществ – консервантов и витаминов – на температуру плавления смесей, используемых в качестве основ для изготовления мягких лекарственных форм. Установлено, что синтетические основы из полиэтиленгликолей и низкомолекулярного полиэтилена наряду с химической инертностью, способностью инкорпорировать гидрофильные и гидрофобные вещества, достаточной адгезией к коже и слизистым оболочкам демонстрируют устойчивую температуру плавления независимо от добавок консервантов (нипагина и сорбиновой кислоты) и витаминов С и Е. Традиционные липофильные основы из масла какао, парафина и пчелиного воска не чувствительны по температуре плавления к добавкам консервантов и чувствительны к добавкам витаминов С и Е. Экспериментально зафиксировано снижение температуры плавления основ на 12–14 градусов при добавлении витаминов в концентрациях, используемых в лекарственных формах.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, фазовые диаграммы состояния, масло какао, пчелиный воск, парафин, низкомолекулярный полиэтилен, полиэтиленгликолевые гидрофильные основы, нипагин, сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, витамин Е.

EFFECT OF PRESERVING AGENTS AND VITAMINS ON THE MELTING TEMPERATURE BASED ON SOFT MEDICINAL FORMS

Minyaeva O.A., Kupriyanova N.P., Grigorieva J.A., Sidorchenko A.S., Zatsepina M.N.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, street Vorovskiy, 64), e-mail: kanc@chelsma.ru

A quantitative assessment of the impact of auxiliary substances – preservatives and vitamins – the temperature of melting mixtures used as a basis for making soft dosage forms is given. Synthetic basis of the polyethylene glycols and low molecular weight polyethylene exhibit chemical inertness, ability to incorporate hydrophilic and hydrophobic substances, sufficient adhesion to the skin and mucous membranes and a stable melting point irrespective additives preserving agents (nipagin and sorbic acid), and vitamins C and E. Melting temperature traditional lipophilic bases with cocoa butter, beeswax and paraffin is not sensitive to additives preserving agents and is sensitive to additives vitamins C and E. Experimentally registered decrease the melting temperature of bases at 12–14 degrees by adding vitamins in the concentrations used in the formulations.

Keywords: soft medicinal forms, phase diagrams, cacao butter, beeswax, paraffin, low molecular weight polyethylene, polyethylene glycol hydrophilic basis, nipagin, sorbic acid, ascorbic acid, vitamin E.

Мягкие лекарственные формы (МЛФ) широко применяются в медицинской практике при лечении заболеваний кожи, а также благодаря возможности прямого нанесения на слизистые оболочки организма. Эффективность применения МЛФ оценивается по целому ряду показателей [1], одним из которых является температура плавления (размягчения). Известно, что вещества, дополнительно вводимые в основу, изменяют ее механические свойства и температуру плавления [6, 7]. В связи с этим для различных вспомогательных и лекарственных веществ и их сочетаний требуются основы с различным соотношением компонентов. Проблема выбора основы МЛФ и вспомогательных веществ с целью достижения оптимальной температуры плавления может быть успешно решена с использованием фазовых диаграмм состояния [2–5].

Современные основы для суппозиториев, мазей, кремов, медицинских карандашей включают несколько групп химических веществ, среди которых компоненты основы природного и синтетического происхождения (воски, животные жиры, какао-масло, ланолин, вазелин, растительные и минеральные масла, основы из полиэтиленгликолей, производных целлюлозы, фосфолипидов) и вспомогательные вещества.

К группе вспомогательных веществ, кроме эмульгаторов, относятся консерванты и витамины. Так, аскорбиновая кислота (витамин С) входит в состав ректальных и вагинальных суппозиториев. В составе вагинальных суппозиториев аскорбиновая кислота снижает рН среды, ингибирует рост анаэробных бактерий и способствует восстановлению и поддержанию нормальных показателей рН и микрофлоры. Кроме того, аскорбиновая кислота участвует в регуляции процессов регенерации тканей и свертываемости крови, в окислительно-восстановительных процессах, в углеводном обмене, способствует повышению сопротивляемости организма вирусам, патогенным микроорганизмам. В составе ректальных суппозиториев (суппозитории Виферон) аскорбиновая кислота в комбинации с витамином Е (альфа-токоферола ацетат), проявляет свойства высокоактивного антиоксиданта, обладающего противовоспалительными, мембраностабилизирующими и регенерирующими свойствами. Большим по значимости действием является антиоксидантная активность Виферона и стабилизация структуры мембран клеток за счет аскорбиновой кислоты. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона. В качестве антиоксиданта витамин Е оказывает следующие биологические эффекты на организм человека: активно связывается со свободными радикалами, дезактивируя их, тем самым защищает клетки от повреждения свободными радикалами; замедляет уже запущенные процессы свободнорадикального окисления липидов и ДНК клеток; защищает другие витамины от негативного воздействия свободных радикалов; улучшает усвоение витамина А; улучшает процесс образования коллагена и эластина, необходимых для поддержания свойств соединительной ткани.

Хорошо изученным консервантом, отвечающим требованиям безопасности для организма, является сорбиновая кислота и ее калиевая и натриевая соли. Сорбиновая кислота проявляет высокое антимикробное действие, не обладает токсичностью, не обнаруживает канцерогенных свойств, не изменяет органолептических свойств сопутствующих

компонентов, оказывает благоприятное биологическое действие на организм за счет повышения иммунологической реактивности и детоксикационной способности. Действие сорбиновой кислоты как консерванта направлено, главным образом, против дрожжей и плесневых грибов. Сорбиновая кислота оказывает мягкое воздействие, не раздражает кожу, угнетает ферменты углеводного обмена микроорганизмов, разрушает их клеточные мембраны, не является аллергеном. Помимо свойств консерванта сорбиновая кислота проявляет свойства увлажняющего компонента и пластификатора, поэтому широко используется в кремах, эмульсиях различного назначения, пастах и суппозиториях.

Для предотвращения роста и развития микроорганизмов в МЛФ, попадающих в них во время технологического процесса, или при неоднократном употреблении данной лекарственной формы, в качестве консерванта используют нипагин. В химическом отношении нипагин представляет собой метилпарабен, т.е. эфир пара-оксибензойной кислоты и метилового спирта. Из литературных данных известно, что парабены высокоэффективны в отношении плесневых и дрожжеподобных грибов в диапазоне значений рН 4-7, причем нипагин преимущественно подавляет развитие плесневых грибов. Эти вещества нарушают проницаемость цитоплазматической мембраны клетки микроорганизма или гриба и угнетают функцию митохондрий, что и приводит к гибели микроорганизма. Благодаря наличию в их молекулах гидроксильной группы парабены могут вступить в реакцию с белками и лецитином.

Целью данного исследования являлось изучение влияния добавок некоторых консервантов и витаминов – нипагина, сорбиновой кислоты, аскорбиновой кислоты (витамина С) и альфа-токоферола ацетата (витамина Е) – на интервалы температур плавления (затвердевания) смесей, используемых в качестве основ МЛФ.

Материалы и методы исследования

При выполнении экспериментальных исследований были использованы следующие основоносители и вспомогательные вещества, соответствующие нормативной документации: масло какао, парафин, воск пчелиный, эмульгаторы Т-2 и ТВИН-80, нипагин, сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, витамин Е в виде масляного раствора. Определение температуры плавления проводили, трехкратно расплавляя смесь соответствующего состава и фиксируя температуру начала и конца кристаллизации смеси с точностью $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Результаты и их обсуждение

Ранее проведенные детальные исследования [2-5] показали значимость и информативность фазовых диаграмм состояния для рационального выбора компонентов основы МЛФ и возможность использования методов фазового анализа для оценки влияния эмульгаторов на температуру плавления/затвердевания МЛФ. Кроме эмульгаторов

множество МЛФ имеют в своем составе консерванты и витамины. Для исследований влияния консервантов и витаминов на температуру плавления/затвердевания основ МЛФ на основании ранее проведенных исследований [2-5] были выбраны 8 видов основ:

- 1) пчелиный воск + масло какао в соотношении 1:4 + эмульгатор Т2 (1 % от массы смеси);
- 2) пчелиный воск + масло какао в соотношении 1:4 + эмульгатор ТВИН 80 (1 % от массы смеси);
- 3) НМПЭ + парафин в соотношении 1:1 + эмульгатор Т2 (1% от массы смеси);
- 4) НМПЭ + парафин в соотношении 1:1 + эмульгатор ТВИН 80 (1% от массы смеси);
- 5) масло какао + парафин в соотношении 7:3 + эмульгатор Т2 (1% от массы смеси);
- 6) масло какао + парафин в соотношении 7:3 + эмульгатор ТВИН 80 (1% от массы смеси);
- 7) ПЭГ 4000 + ПЭГ 1500 + ПЭГ 400 в соотношении 2:7:1 + эмульгатор Т2 (1% от массы смеси);
- 8) ПЭГ 1500 + ПЭГ 400 в соотношении 4:1 + эмульгатор Т2 (1% от массы смеси).

Консерванты (нипагин и сорбиновую кислоту) и витамин С добавляли в предварительно расплавленную основу с эмульгатором в виде тонкодисперсного порошка, после чего тщательно перемешивали. Альфа-токоферола ацетат добавляли в основу с эмульгатором в виде масляного раствора. Таким образом, анализируемые смеси содержали компоненты основы, эмульгатор и либо консервант, либо витамин, т.е. представляли собой многокомпонентную систему. Поскольку МЛФ могут содержать вспомогательные вещества в различных пропорциях, были проанализированы несколько концентраций консервантов и витаминов. Данные исследований представлены в таблице 1.

Основы, включающие масло какао в сочетании с парафином и пчелиным воском, относятся к классу гидрофобных (липофильных) основ. Указанные компоненты основы МЛФ считаются одними из наиболее физиологичных, безопасных и доступных. Добавление витаминов С и Е к основам, содержащим масло какао, в присутствии эмульгаторов Т-2 и ТВИН-80 привело к резкому снижению температуры начала плавления (величина снижения достигает 13–14 градусов). В случае витамина Е данный эффект можно объяснить, с одной стороны, пластифицирующим и разжижающим воздействием рафинированного подсолнечного масла, на основе которого вводился раствор витамина Е. С другой стороны, витамин Е, как жирорастворимый компонент, сам по себе вызывает снижение температуры плавления одновременно с понижением твердости и размягчением основы [6].

Таблица 1

Интервал температур плавления/затвердевания основ МЛФ с эмульгаторами,
консервантами и витаминами

Основа и температура плавления, °С	Нипагин		Сорбиновая кислота		Витамин С		Витамин Е		
	1%	3%	1%	3%	0,5%	1%	1%	3%	5%
Основа 1 52-35°С	52-32	52-32	52-33	52-32	47-22	47-22	47-22	47-19	47-17,5
Основа 2 52-35°С	52-33	52-33	52-32	52-33	52-22,5	52-22,5	52-21	52-21	51-21
Основа 3 55-50°С	56-51	56-52	56,5-50	57-50	55-50	53,5-48	56-45	56-48	55-47
Основа 4 54-49°С	54-51	54-51	55-50	54-50	55-50	55-48	58-48	58-48	58-47
Основа 5 46-36°С	47-38,5	52-41	57-37	50-35	46-24,5	45-24,5	46-21	46-21	46-21
Основа 6 47-35°С	48-34	48-35	48-35,5	48-35,5	46-23	45-22	46-23	46-22	46-21,5
Основа 7 48,5-45°С	47-44	46-42	47-44	46-44	47-44	47-44	47-44	45-42,5	45-41
Основа 8 48-41°С	44-38	41-39	41-40	41-40	41-40	41-40	43,5-41	42-39	42-38

Изученные консерванты (нипагин и сорбиновая кислота) при введении в основы МЛФ, содержащие масло какао, в изученном интервале концентраций не оказывают ощутимого влияния на интервал температур плавления/затвердевания МЛФ.

Синтетические основы МЛФ – полиэтиленгликолевые гидрофильные основы и основы, включающие низкомолекулярный полиэтилен, – характеризуются целым рядом преимуществ, основные из которых: химическая инертность, способность инкорпорировать гидрофильные и гидрофобные вещества; способность образовывать стабильные коллоидные системы типа «масло в воде» и «вода в масле», достаточная адгезия к коже и слизистым оболочкам. Полиэтиленгликолевые гидрофильные основы (основа 7 и основа 8) и основы, включающие НМПЭ (основа 3 и основа 4), практически нечувствительны по температуре плавления к добавкам консервантов и витаминов. Это позволяет расширить список преимуществ данных синтетических основ.

Выводы

1. Методами фазового анализа проведено детальное исследование влияния добавок консервантов и витаминов на температуру плавления основ мягких лекарственных форм.

2. Температура плавления полиэтиленгликолевых гидрофильных основ и основ, включающих низкомолекулярный полиэтилен, практически не изменяется при добавлении нипагина и сорбиновой кислоты в качестве консервантов и аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата в качестве витаминов.

3. Основы, включающие масло какао, нечувствительны по температуре плавления к добавлению консервантов (нипагина и сорбиновой кислоты), но проявляют высокую

чувствительность к добавлению витаминов, которая выражается в существенном снижении температуры начала плавления.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. Ч. I / Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704с.
2. Куприянова Н.П., Лиходед В.А., Миняева О.А., Шикова Ю.В., Нова З.Р. Выбор оптимальной основы для медицинских карандашей с йодопирином // Бутлеровские сообщения, 2014. – Т. 37. – № 3. – С. 125-128.
3. Миняева О.А., Ворожейкина А.Р., Куприянова Н.П., Яруллина Э.А., Трифонова О.В. Фазовый анализ бинарных смесей компонентов, составляющих основу мягких лекарственных форм // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8-1. – С. 119-123.
4. Миняева О.А., Куприянова Н.П., Григорьева У.А. Влияние добавок неионогенных ПАВ в качестве эмульгаторов на температуру плавления основы мягких лекарственных форм. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 – С. 840.
5. Миняева О.А., Яруллина Э.А., Трифонова О.В., Ворожейкина А.Р. Использование фазовых диаграмм состояния «жидкость – пар» для определения качества спиртовых настоек и экстрактов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 804.
6. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. Быковского С.Н. и др. – М.: Изд-во «Перо», 2015. – 472 с.
7. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фармац. вузов и факультетов / под ред. проф. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.

Рецензенты:

Смолко В.А., д.т.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный университет» ФГБОУ ВПО «ЮУрГУ» (НИУ), г. Челябинск;

Синицкий А.И., д.м.н., ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск.