

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК НЕИОНОГЕННЫХ ПАВ В КАЧЕСТВЕ ЭМУЛЬГАТОРОВ НА ТЕМПЕРАТУРУ ПЛАВЛЕНИЯ ОСНОВЫ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Миняева О.А., Куприянова Н.П., Григорьева У.А.

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

Одним из важнейших условий для обеспечения терапевтического эффекта и стабильности мягких лекарственных форм является детальное исследование совместимости компонентов. Эмульгаторы, входящие в состав мягких лекарственных форм в качестве вспомогательных веществ, обеспечивают молекулярное диспергирование и оптимальный уровень высвобождения действующих веществ. Изучено влияние эмульгаторов Т-2 и ТВИН-80 на температуры плавления традиционных суппозиторных основ, включающих масло какао, пчелиный воск и парафин, и гидрофильной основы из смеси полиэтиленгликолей с различной степенью полимеризации. Показано, что присутствие эмульгаторов расширяет интервал температур плавления, сдвигая начало плавления в сторону более низких температур, а окончание плавления – в сторону более высоких температур. Построенные диаграммы состояния позволяют сделать обоснованный выбор состава основы и концентрации эмульгатора для соблюдения требований нормативной документации к мягким лекарственным формам.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, фазовые диаграммы состояния, масло какао, пчелиный воск, парафин, низкомолекулярный полиэтилен, полиэтиленгликолевые гидрофильные основы, Т-2, ТВИН-80, пентол.

EFFECT OF NONIONIC SURFACTANTS AS EMULSIFIERS ON THE MELTING TEMPERATURE OF SOFT MEDICINAL FORMS BASIS

Minyaeva O.A., Kupriyanova N.P., Grigorieva J.A.

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

A detailed study of the compatibility of components is one of the most important conditions for the therapeutic effect and stability of soft medicinal forms. Emulsifiers are part of soft medicinal forms as auxiliary substances and provide a molecular dispersion and an optimum level of release of active substances. The influence of the emulsifier T-2 and TWEEN-80 on the melting point of conventional suppository bases comprising cocoa butter, beeswax and paraffin and the hydrophilic base from a mixture of polyethylene glycols of various degrees of polymerization are investigated. The presence of emulsifiers expands melting range, shifting the start point in the direction of lower temperatures, and the end point - at higher temperatures. The phase diagram allow to an informed choice of the basics and the concentration of the emulsifier to meet the requirements of regulatory documents to the soft medicinal forms.

Keywords: soft medicinal forms, phase diagrams, cacao butter, beeswax, paraffin, low molecular weight polyethylene, polyethylene glycol hydrophilic basis, T-2, TWEEN 80, pentol.

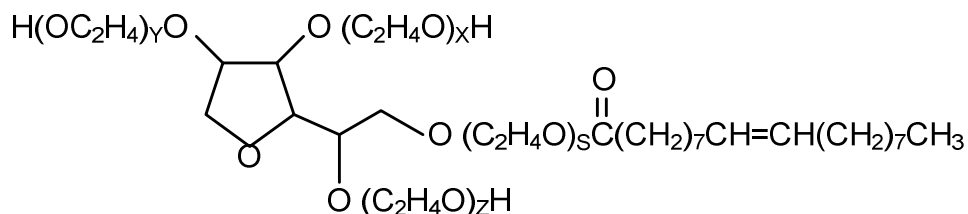
Лидирующее положение среди лекарственных форм для ректального и вагинального применения, а также для лечения кожных заболеваний занимают мягкие лекарственные формы (МЛФ) – суппозитории, мази, гели, медицинские карандаши [6]. Широкое распространение в медицинской практике МЛФ получили благодаря целому ряду преимуществ перед другими категориями препаратов [1, 3, 6]. Наличие подобных преимуществ при использовании МЛФ обусловлено: 1) возможностью введения лекарственных веществ непосредственно в патологически измененную область, минуя разрушающее воздействие желудочно-кишечных соков, как при пероральном приеме; 2) уменьшением побочных эффектов лекарственных веществ, в частности снижением

аллергических реакций организма; 3) возможностью совмещения в МЛФ составляющих с различными фармакологическими и физико-химическими свойствами, в частности возможностью использования веществ, имеющих неприятные органолептические свойства; 4) простотой и безболезненностью использования; 5) быстротой наступления лечебного эффекта, что обусловлено высокой скоростью всасывания лекарственных веществ через слизистые оболочки и кожные покровы.

Современные основы для МЛФ – суппозиторийев, 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 (эмульгаторы, стабилизаторы, структурообразователи, увлажнители, консерванты, растворители). К основам МЛФ предъявляются такие требования, как фармакологическая индифферентность, отсутствие раздражающего действия на кожу и слизистые, стабильность при хранении, совместимость с лекарственным веществом, обеспечение высокой биодоступности лекарственного соединения. Основа для МЛФ должна иметь определенную вязкость в расплавленном состоянии, чтобы избежать седиментации взвешенных частиц, расплавленная суппозиторная масса должна быстро затвердевать, одновременно немного уменьшая свой объем для более легкого отделения от формы [1, 6]. Одним из ведущих показателей, по которым осуществляется выбор основы, является температура плавления (кристаллизации). Для изготовления суппозиторийев необходима такая основа, которая обеспечивает температуру плавления МЛФ в диапазоне 35-37°C, и не размягчается при температуре ниже 32°C. 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, 4, 5, 7].

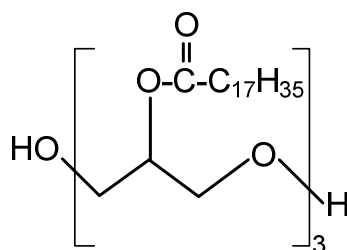
Эмульгатор ТВИН-80 – это неионогенное поверхностно-активное вещество (ПАВ), эмульгатор I рода, солюбилизатор, характеризуется величиной гидрофильно-липофильного баланса ГЛБ = 14,6. По внешнему виду это вязкая жидкость, хорошо растворимая в растительных маслах, некоторых спиртах, растворимая в воде. рН водных растворов с концентрацией 5 – 10% данного эмульгатора близок к нейтральному и составляет величину 5-7. В химическом отношении молекула ТВИН-80 представляет собой полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеат с общей формулой $C_{58}H_{114}O_{26}$. По литературным данным [6] это смесь

сложных эфиров олеиновой кислоты с сорбитом и с его моноангидридами и диангидридами, конденсированная с этиленоксидом в соотношении 20:1 (примерно 20 моль этиленоксида на 1 моль сорбита и его ангидридов).

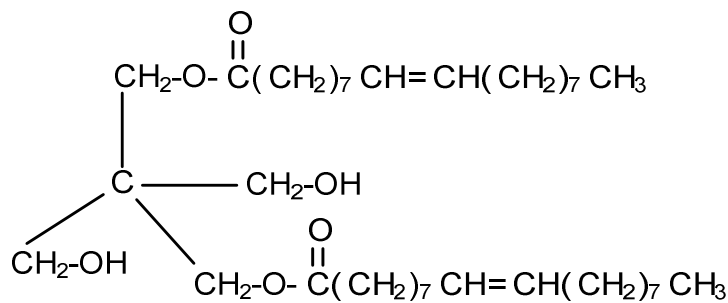


В приведенной структурной формуле $X+Y+Z+S=20$ – это усредненное количество оксиэтильных групп в молекуле ТВИН-80.

Эмульгатор Т-2 также относится к неионогенным ПАВ, но в отличие от ТВИН-80 является эмульгатором II рода, имеет характеристику ГЛБ=5,5. Совместно с эмульгатором I рода рекомендуется для получения высокодисперсных самоэмульгирующихся и вязкопластичных эмульсий прямого и обратного типов [6]. Гидрофильные свойства молекулы эмульгатора Т-2 проявляются благодаря двум концевым гидроксильным группам. Эмульгатор Т-2 представляет собой твердую воскоподобную массу желтого или светло-коричневого цвета с запахом стеарина, плавящуюся при температуре 40°C. В химическом отношении молекула Т-2 – это продукт этерификации тримера глицерина предельными жирными кислотами с 16-18 атомами углерода (или только стеариновой кислотой). В случае этерификации со стеариновой кислотой молекула Т-2 представляет собой триглицерилмоностеарат следующего строения:



К группе неионогенных ПАВ, широко применяемых при производстве фармацевтической и косметической продукции, относится эмульгатор пентол, который представляет собой смесь моно-(19%), ди- (свыше 55%) и тетраэфиров (около 17%) пентаэритрита и олеиновой кислоты. Четырехатомный спирт пентаэритрит, состав которого выражается формулой $C(CH_2OH)_4$, характеризуется тетраэдрическим расположением ОН-групп относительно центрального атома углерода. Этерификация пентаэритрита олеиновой кислотой приводит к получению вязкого продукта, проявляющего сродство как к полярным растворителям (воде), так и к слабополярным растворителям (глицерину, этиленгликолю, формамиду). Строение преобладающего продукта этерификации (диолеата пентаэритрита) представлено в виде:



Целью данного исследования являлось изучение влияния добавок эмульгаторов Т-2, ТВИН-80 и пентола, как вспомогательных веществ, на интервалы температур плавления (затвердевания) смесей, используемых в качестве основ при производстве МЛФ, путем построения диаграмм плавкости соответствующих систем.

Материалы и методы исследования

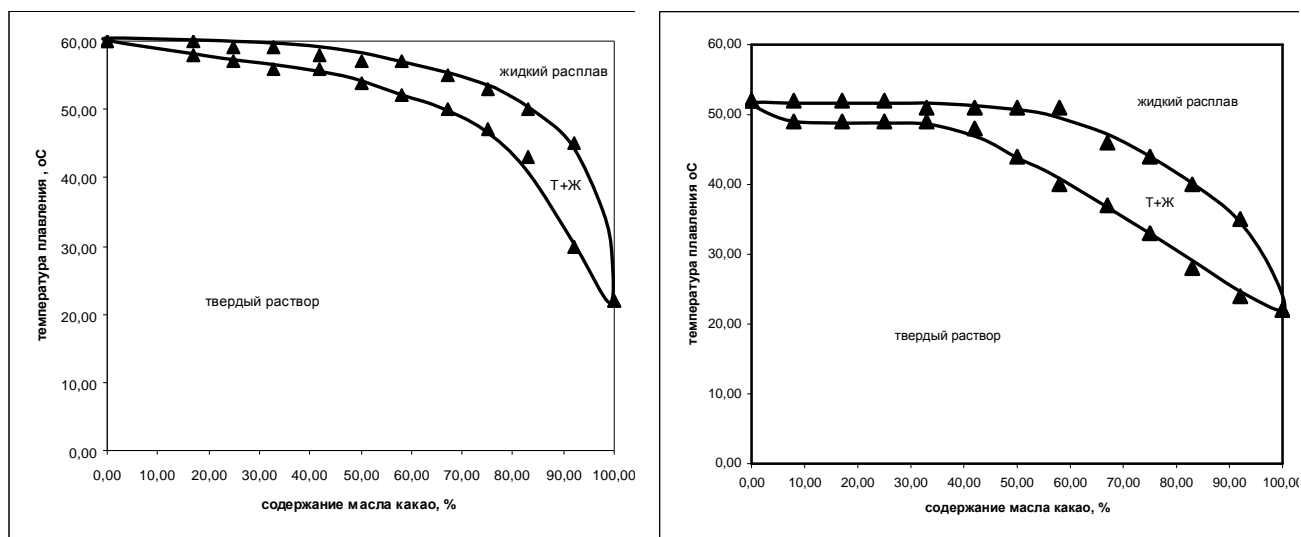
При выполнении экспериментальных исследований были использованы следующие основоносители и вспомогательные вещества, соответствующие нормативной документации: масло какао, парафин, воск пчелиный, низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ), эмульгаторы Т-2, ТВИН-80, пентол. Определение температуры плавления систем, составляющих основу МЛФ, 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

Температуры плавления компонентов, составляющих основы МЛФ, колеблются в достаточно широких пределах: от $34\text{-}36^\circ\text{C}$ для животного жира до $63\text{-}65^\circ\text{C}$ для пчелиного воска. Поэтому для рационального выбора основы и соблюдения требований, предъявляемых к МЛФ по показателю «температура плавления», были построены фазовые диаграммы состояния базовых компонентов основы МЛФ, а также изучено изменение температуры плавления смесей в присутствии неионогенных эмульгаторов Т-2, ТВИН-80 и пентола, наиболее часто используемых при изготовлении МЛФ. Известно, что доля эмульгаторов в смесях обычно не превышает 3%. Поэтому исследования температур плавления смесей были проведены при содержании указанных эмульгаторов 1% и 3% от массы смеси.

Согласно классификации диаграмм состояния компоненты смесей масла какао с пчелиным воском и парафином неограниченно растворимы друг в друге в твердом и жидком состоянии (рис. 1). Линии ликвидус и солидус пересекаются только в точках, соответствующих температурам плавления чистых компонентов, и образуют искаженный эллипс; эвтектической точки нет. В обоих случаях тугоплавкие компоненты – пчелиный воск и парафин – сдвигают интервал температур плавления в область более высоких значений и одновременно сужают интервал температур, в котором сосуществуют фаза расплава и

твердая фаза. Полученные диаграммы состояния бинарных систем позволяют четко определить соотношение компонентов основы, при котором будет выполняться требование по температуре плавления суппозиторий: доля пчелиного воска в смеси с маслом какао должна составлять порядка 15-18% по массе, при этом смесь начнет размягчаться при 36-37°C; доля парафина в смеси с маслом какао для соблюдения аналогичных требований должна составлять 30-35% по массе. При содержании парафина в смеси с маслом какао менее 30% смесь начинает размягчаться при температуре 32°C и ниже.



а) масло какао и пчелиный воск

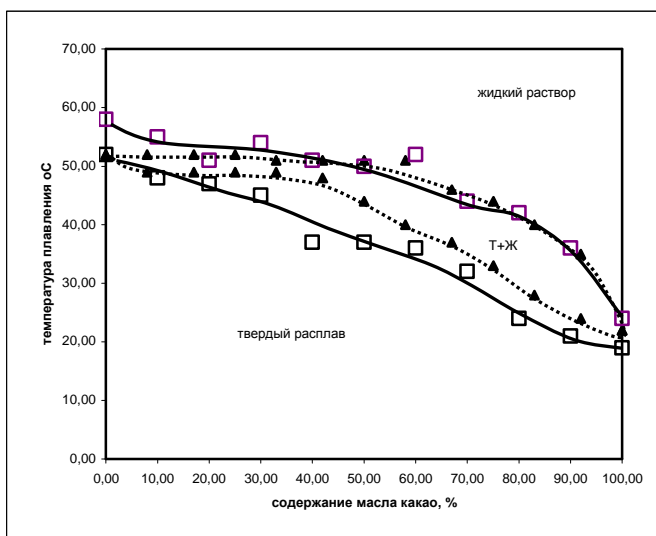
б) масло какао и парафин

Рис. 1. Фазовые диаграммы состояния бинарных смесей масла какао, пчелиного воска и парафина (Т+Ж – область существования двухфазной системы)

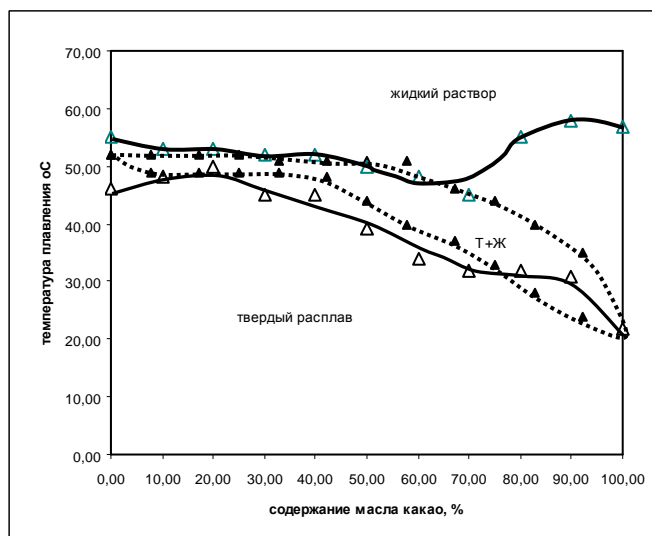
Как следует из диаграмм состояния, приведенных на рис. 2, при содержании масла какао в смеси свыше 30% присутствие эмульгатора Т-2 в количестве 1% практически не изменяет положение линии ликвидус. При преобладающем содержании парафина (90-100%) эмульгатор Т-2 расширяет температурный интервал двухфазного состояния смеси за счет более высоких температур начала кристаллизации. Так при содержании парафина в смеси 90% (соответственно масла какао – 10%) температура начала затвердевания составляет 52°C, а в присутствии 1% Т-2 – уже 56-58°C. Существенно изменяется положение линии солидус за счет сдвига в сторону более низких температур плавления. Если при содержании масла какао и парафина в смеси по 50% температура плавления составляет величину порядка 45°C, то в присутствии 1% Т-2 температура плавления снижается и составляет величину порядка 40°C. Увеличение содержания эмульгатора Т-2 до 3% от массы смеси приводит к тому, что линии ликвидус и солидус резко расходятся в области содержания масла какао в смеси более 70%. Очевидно, что такая концентрация эмульгатора существенно изменяет свойства смеси.

Введение в систему «масло какао – парафин» эмульгатора ТВИН-80 в количестве 1-3% от массы смеси также сопровождается небольшим изменением положения линии ликвидус и

достаточно существенным изменением положения линии солидус из-за снижения температур плавления смесей на 3-5°С. На диаграммах состояния (рис. 3) отражено «исправление» искаженного эллипса, который образуют линии ликвидус и солидус при плавлении бинарных смесей масла какао и парафина без добавок (рис. 1).

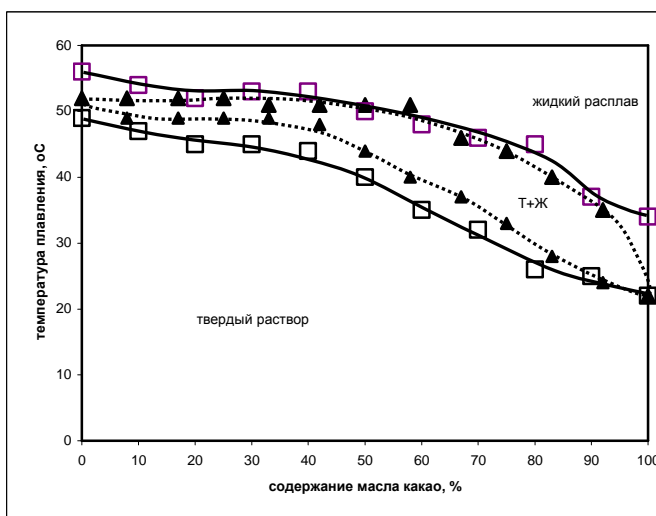


а) содержание Т-2 – 1% от массы смеси

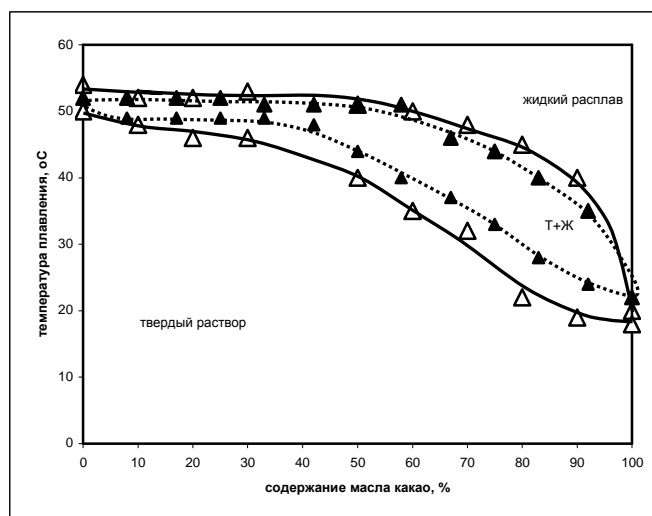


б) содержание Т-2 – 3% от массы смеси

Рис. 2. Изменение положения линий ликвидус и солидус системы «масло какао – парафин» в присутствии эмульгатора Т-2



а) содержание ТВИН-80 – 1% от массы смеси

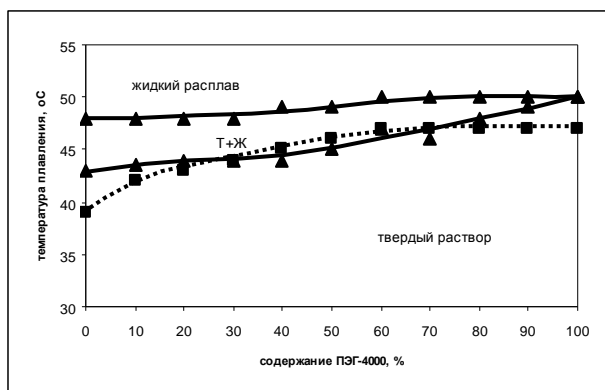


б) содержание ТВИН-80 – 3% от массы смеси

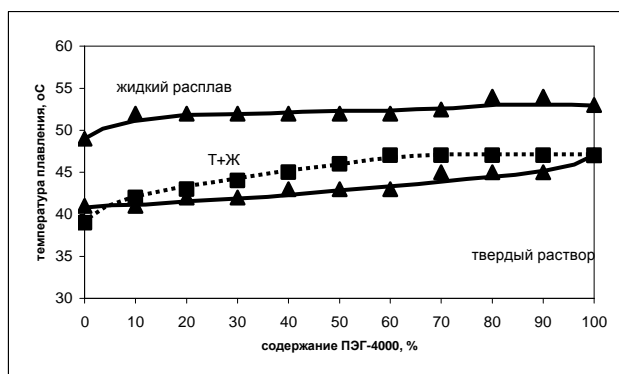
Рис. 3. Изменение положения линий ликвидус и солидус системы «масло какао – парафин» в присутствии эмульгатора ТВИН-80

Влияние добавок эмульгаторов ТВИН-80 и Т-2 на температуру плавления компонентов гидрофильной основы – смеси ПЭГ 4000 и ПЭГ 1500 – наглядно иллюстрируют рис. 4 и рис. 5. Молекулы ПЭГ 1500 и ПЭГ 4000 различаются только количеством звеньев в полиэтиленгликолевой цепи, поэтому смеси ПЭГ 1500 и ПЭГ 4000 плавятся при одном значении температуры (температуры плавления смесей ПЭГ 1500 и ПЭГ 4000 образуют кривую, показанную

пунктиром на диаграммах состояния рис. 4 и рис. 5). Добавление эмульгаторов Т-2 и ТВИН-80 приводит к появлению температурных интервалов процесса плавления, особенно существенных в случае Т-2. При этом смеси начинают плавиться при 40°C и выше. Присутствие в смеси ТВИН-80 резко снижает температуру начала плавления гидрофильной основы из ПЭГ при содержании ПЭГ 4000 в смеси ниже 30%.

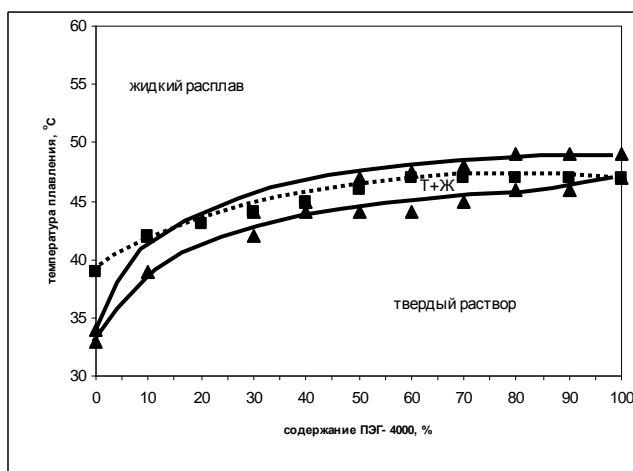


а) содержание Т-2 – 1% от массы смеси

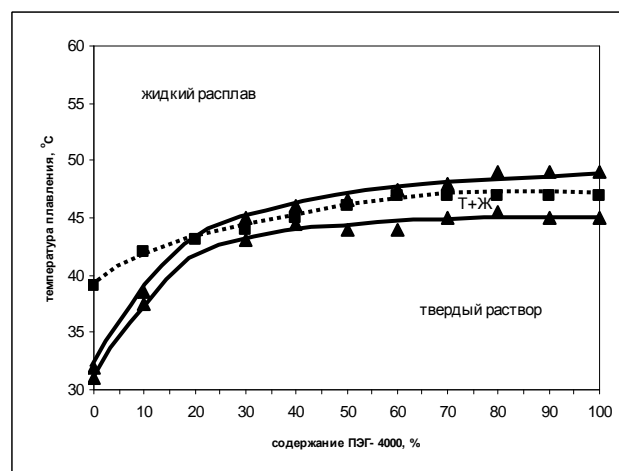


б) содержание Т-2 – 3% от массы смеси

Рис. 4. Положение линий ликвидус и солидус системы «ПЭГ 4000 – ПЭГ 1500» в присутствии эмульгатора Т-2 (температуры плавления системы «ПЭГ 4000 – ПЭГ 1500» без добавок показаны пунктиром)



а) содержание ТВИН-80 – 1% от массы смеси



б) содержание ТВИН-80 – 3% от массы смеси

Рис. 5. Положение линий ликвидус и солидус системы «ПЭГ 4000 – ПЭГ 1500» в присутствии эмульгатора ТВИН-80 (температуры плавления системы «ПЭГ 4000 – ПЭГ 1500» без добавок показаны пунктиром)

НМПЭ является атмосфероустойчивым, пластичным, химически инертным компонентом основы для медицинских карандашей, хорошо сочетающимся с различными вспомогательными веществами органического происхождения. Для обеспечения необходимых параметров по температуре плавления, твердости и намазываемости целесообразно использовать смеси НМПЭ с парафином [2, 4]. Линия солидус системы «НМПЭ – парафин» находится на уровне 52°C до содержания НМПЭ 80%. Смеси с содержанием парафина от 5% до 10% пла-

ваться в достаточно узком интервале температур 59–62°C. Введение пентола в смесь 10% парафина и 90% НМПЭ в количестве 5% от массы смеси расширяет интервал температур плавления до 57–65°C. Дополнительное введение вазелинового масла в количестве 10-13% от массы смеси НМПЭ, парафина и пентола оказывает аналогичное действие на интервал температур плавления (52–67°C).

Выводы

1. Методами фазового анализа проведено детальное исследование влияния добавок эмульгаторов на температуру плавления основ мягких лекарственных форм. Фазовые диаграммы позволяют точно определить соотношение компонентов основы и вспомогательных веществ для соблюдения регламентируемых норм по температурам плавления (размягчения) суппозиториев.

2. Добавление эмульгаторов Т-2 ТВИН-80, пентола в концентрации 1-3% расширяет интервал температур плавления и сдвигает окончание плавления основы в сторону более высоких температур. Этот сдвиг особенно заметен при добавлении к основе эмульгатора Т-2.

Список литературы

1. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т.1 / Меньшуткина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. и др. – М.: Издательство «БИНОМ», 2013. – 328 с.
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. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2007. – 1206 с.
4. 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.
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, заведующий кафедрой неорганической химии, ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск;

Синицкий А.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск.