

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.451.2+616.594.14

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ ПРИ СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКОГО КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ АНДРОГЕННІЙ АЛОПЕЦІЇ

І.О.Ярема, М.І.Федоровська

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: андрогенна алопеція; емульсійна основа; емульгатори; желеутворювачі; біофармацевтичні дослідження; мікроскопічні дослідження

DEVELOPMENT OF THE EMULSION BASE COMPOSITION WHEN CREATING THE MEDICINAL COSMETIC PRODUCT USED IN ANDROGENETIC ALOPECIA

I.O.Yarema, M.I.Feodorovska

Key words: androgenetic alopecia; emulsion base; emulsifiers; gelation agents; biopharmaceutical research; microscopic research

Androgenetic Alopecia (AA) treatment nowadays is still a difficult task of trichology and cosmetology as the range of medicines affecting the disease pathogenetic link and being suitable and safe to use is limited. Bearing all that in mind an increased attention is paid to substances of the plant origin based on phytosterols and flavonoids. Phytosterols are inhibitors of 5 α -reductase – the enzyme, which is responsible for appearance of AA, while flavonoids strengthen the cell wall and improve the skin circulation. Taking all that into account it is important to develop a medicinal product (MP) in the form of emulsion for external use, which contains a dry extract of Saw palmetto (rich in phytosterols) and the tincture of Japanese Sophora (the source of flavonoids). The pharmacological activity of medicines for dermatological use largely depends on the nature of a base-carrier of active substances. Thus, the article presents the research results of the emulsion base composition development. At the first stage 16 formulations of the emulsion bases with the pumpkin seed oil introduced in their composition as the oil phase have been considered. Emulsifiers and the gelation agent solutions (sodium alginate, xanthan gum, carboxymethylcellulose, Carbopol) have been used as stabilisers of the heterogeneous system. Identification of the colloid and thermal stability has been performed for the bases that are homogeneous in their appearance immediately after manufacturing. The bases that had been tested were subjected to microscopic and biopharmaceutical research that allowed to find the size and homogeneity of the particles of the oil phase and determine the effectiveness of biologically active substances (BAS) release from the bases-carriers. On the basis of the studies conducted it has been found that the bases that contain gelation agents such as Carbopol, sodium alginate and xanthan gum, emulsifiers – Tween-20 and cetyl alcohol have the optimal properties.

Щоденне випадіння волосся – явище фізіологічне. Проте в силу різноманітних причин (вплив стресів і токсичних речовин, гормональний дисбаланс, інфекційні захворювання, запальні та аутоімунні процеси, травми шкіри голови тощо) синхронність фаз життєвого циклу волосини порушується. В результаті спостерігається патологічна втрата волосся (алопеція) [11].

Однією з найбільш поширених форм облісіння, що зустрічається у як чоловіків, так і у жінок, є андрогенна алопеція (АА) – прогресуюче облісіння, викликане дією андрогенів на волосяний фолікул у осіб зі спадковою схильністю [6, 12, 13]. Лікування АА на сьогодні залишається складним завданням дерматології, оскільки номенклатура лікарських препаратів, які б впливали на патогенетичну ланку захворювання, обмежена і представлена ЛЗ на основі міноксидилу (2-5% розчини для місцевого застосування) та фінастериду (таблетки для прийому всередину). Вказані препарати характеризуються рядом недоліків, найважливіші з яких: для міноксидилу – потреба в

тривалій терапії, відсутність дії на патогенетичні ланки захворювання, висока вартість; фінастерид протипоказаний жінкам через ембріотоксичний ефект та у чоловіків викликає порушення статевої функції [8, 9, 14].

З врахуванням вищевикладеного розробка лікарських засобів рослинного походження, що впливають на патогенез АА (фітостероли екстракту плодів пальми сабаль), кровообіг волосяних фолікулів (флавоноїди настойки софори японської) та є безпечними при тривалому зовнішньому застосуванні, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки [7, 10].

Тому метою роботи є опрацювання оптимального складу основи-носія фітоемульсії, призначеної для місцевого застосування при андрогенній алопеції.

Матеріали та методи

На першому етапі дослідження проводилась розробка рідкої емульсійної основи, що дозволяла б максимально швидко і повно вивільняти діючі речовини, при цьому повністю вбиралася шкірою голови, не руйнувала водно-ліпідного шару та не обтяжувала во-

Таблиця 1

Досліджувані склади основ

Назва компонента	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№8*	№9	№10	№11	№12	№13	№14	№15	№16
Олія гарбуза	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Натрію альгінат	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-
Карбопол	-	1,0	-	-	-	0,5	-	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-
Карбоксиметил-целюлоза	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
Ксантанова камедь	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0	0,5	-	-	-	1,0	-	-	-	1,0
Твін-20	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
ПАР з масла солодконого мигдалю	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Ланолін еркалан (ПЕГ-75)	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-
Цетиловий спирт	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0
Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

лося. Попередній практичний досвід свідчить про те, що для створення стійкої емульсійної системи І-го роду необхідно застосовувати велику кількість сильних емульгаторів [1, 4]. Розроблювана лікарська форма призначена для тривалого та частого використання, а отже надмірна кількість емульгаторів може викликати місцеве подразнення, руйнування шкірно-епідермального бар'єру тощо. Тому для одержання стабільної емульсії до складу гетерогенної системи, поряд з емульгаторами першого і другого роду, слід додавати розчини високомолекулярних сполук (ВМС). При виборі емульгаторів зупинилися на речовинах, які застосовуються в складі багатьох косметичних засобів для волосся і шкіри, а саме: твін-20, ПАР з олії солодконого мигдалю (І-го роду), ланолін еркалан (ПЕГ-75), цетиловий спирт (ІІ-го роду). В якості гелеутворювачів було обрано натрію альгінат, ксантанову камедь природного походження, карбоксиметилцелюлозу та карбопол синтетичного походження. Як олійну фазу, застосували олію насіння гарбуза, оскільки вона, крім формоутворюючих властивостей, проявляє антиоксидантну і фолікулопротекторну дію за рахунок вмісту поліненасичених жирних кислот, фітостеринів, вітамінів та мікроелементів [10].

Розроблювані основи оцінювали за органолептичними показниками, визначали колоїдо- та термостабільність. У зразках, що витримали випробування, досліджували біодоступність та дисперсність, використовуючи стандартні методики ДФУ І вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування»[2]. Ступінь дисперсності та визначення лінійних розмірів часток олійної фази проводили за

допомогою електронного мікроскопа «Delta Optical Genetic Pro» з вмонтованою камерою (об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18). Ефективність вивільнення біологічно активних речовин з досліджуваних основ визначали методом дифузії в агар. До складу носіїв вводили по 10% настойки софори японської. В якості реактиву на фенольні сполуки використовували розчин заліза (ІІІ) хлориду. Чашки Петрі з досліджуваними зразками поміщали у термостат і при температурі 37°C через кожні 15 хвилин вимірювали діаметр забарвлених зон [2, 3].

Результати та їх обговорення

Склади основ наведені у табл. 1. Основи, що не розшарувалися відразу після виготовлення (№№3, 4, 5, 6, 8, 8*, 12, 15), піддали визначенню колоїдо- та термостабільності. Додатково для оцінки споживчих параметрів було проведено розрахунок комплексного індексу якості [5]. Отримані результати наведені у табл. 2. За даними таблиці видно, що стабільними є зразки з альгінатом натрію, ксантановою камеддю та карбополом, до складу яких в якості емульгаторів входять цетиловий спирт і твін-20.

Вказані основи також досліджували, вивчаючи дисперсність олійної фази та біодоступність. При проведенні мікроскопічних досліджень виявили, що зразки №№4, 12 та 8* є неоднорідними за дисперсністю, оскільки значний відсоток становлять великі фракції (рис. 1 А-В). Середні розміри часток дисперсної фази знаходяться в межах від 6,2 до 8,1 мкм. Основи №№5 та 8 є більш однорідними з середнім розміром часток дисперсної фази 3,1 (рис. 1 Г) та 4,1 мкм відповідно (рис. 1 Д). Найменший та одно-

Таблиця 2

Дослідження показників якості емульсійних основ

Показник	№3	№4	№5	№6	№8	№8*	№12	№15
Однорідність	+	+	+	+	+	+	+	+
Термостабільність	-	+	+	+	+	+	+	-
Колоїдна стабільність за 6000 об/хв	-	+	+	+	+	+	+	-
Комплексний індекс якості (max 10)	6,6	7,2	7,3	7,4	8,0	8,1	8,0	8,0

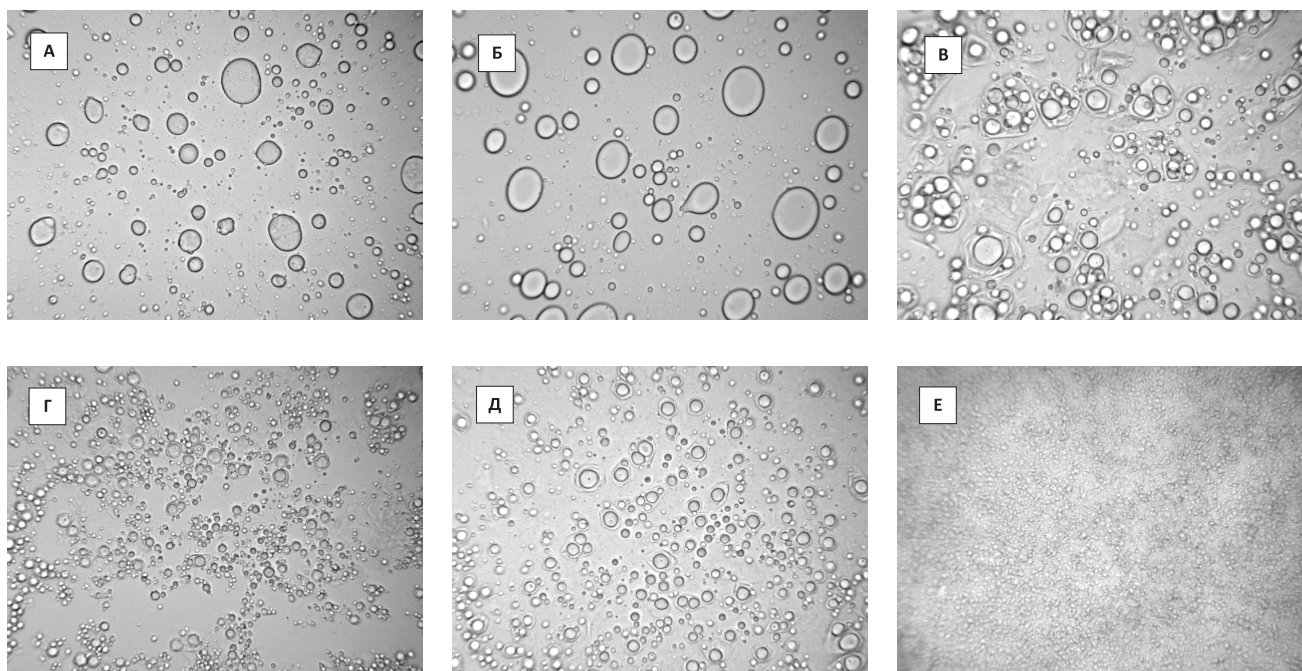


Рис. 1. Дисперсність часток олійної фази: А – основа №4; Б – основа №12; В – основа №8*; Г – основа №5; Д – основа №8; Е – основа №6.

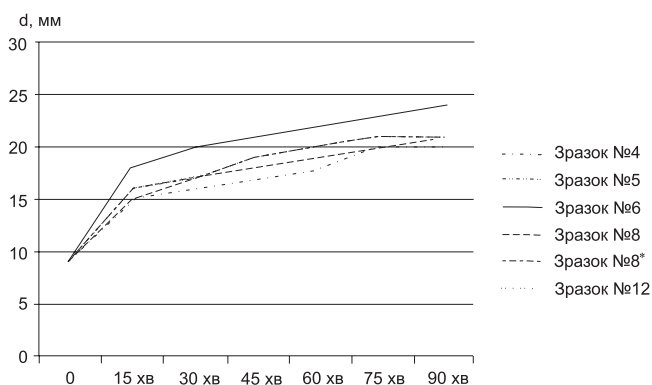


Рис. 2. Діаграма швидкості вивільнення БАР фенольної природи з основ в агаровий гель.

Основа	Час					
	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	75 хв	90 хв
№ 4	15	16	17	18	20	20
№ 5	16	17	19	20	20	20
№ 6	18	20	21	22	23	24
№ 8	15	17	18	19	20	21
№ 8*	16	17	19	20	21	21
№ 12	16	17	19	20	21	21

рідний розмір часток дисперсної фази має основа №6 з карбополем в якості гелеутворювача (рис. 1 Е).

Однорідність і високий ступінь дисперсності олійної фази впливає на рівномірність розподілу діючих компонентів та швидкість їх вивільнення з основи і, відповідно, на ефективність фармакологічної дії. Біофармацевтичні дослідження показали (рис. 2), що найкраще дифузія діючих речовин фенольної природи в агаровий гель відбувається з основи №6.

Таким чином, на підставі проведених мікроскопічних та біофармацевтичних досліджень, визначення колоїдо- і термостабільності було встановлено, що оптимальними властивостями володіють основи №5, №6 та №8, які вміщують гелеутворювачі карбопол, альгінат натрію та ксантанову камедь, емульгатори твін-20 і цетиловий спирт. У подальших дослідженнях ми плануємо вивчити реологічні вла-

стивості даних основ, опрацювати технологію їх виготовлення, а також вибрати оптимальний спосіб введення діючих речовин до складу лікарської форми.

ВИСНОВКИ

1. На підставі показників колоїдо- та термостабільності визначили, що найбільш стійкими до розшарування є основи, до складу яких в якості емульгаторів входять твін-20 та цетиловий спирт.

2. За результатами мікроскопічних досліджень встановили, що найбільшу ступінь дисперсності має основа №6, що вміщує гелеутворювач карбопол.

3. Біофармацевтичними дослідженнями встановлено, що зразки основ з карбополем, альгінатом натрію та ксантановою камеддю активно вивільняють діючі речовини; серед них найвищі показники спостерігались у основи з карбополем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладышева С.А., Гладух Е.В. // *Запорожский мед. журн.* – 2008. – №6. – С. 70-71.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 526 с.
3. *Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007.* – [Чинний від 2009-01-01] – К.: Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с. – (Національний стандарт України).
4. Нікітіна М.В., Баранова І.І., Ніколайчук Н.О. // *Фармація.* – 2010. – №4(23). – С. 51-53.
5. Павх О.І., Соколова Л.В., Козир Г.Р., Барна О.М. // *Запорожский мед. журн.* – 2012. – №3 (72). – С. 26-27.
6. Святенко Т.В., Андриуца Л.А. // *Medix. Anti-Aging.* – 2011. – №1(19). – С. 65-69.
7. Chatterjee S., Agrawala S.K. // *Natural Product Radianc.* – 2003. – №2(6). – P. 302-305.
8. Kučerová R., Bienová M., Novotný R. et al. // *Scripta Medica.* – 2006. – №1 (79). – P. 35-48.
9. Messenger A.G., Rundegren J. // *British J. of Dermatol.* – 2004. – №8 (150). – P. 186-194.
10. Patil K.T. // *Res. J. of Pharmac., Biol. and Chemical Sci.* – 2010. – №1 (2). – P. 773-780.
11. Stefanato C.M. // *Histopathol.* – 2010. – №56. – P. 24-38.
12. Trüeb R.M. // *Experimental Gerontol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 981-990.
13. Wang E., McElwee K.J. // *Dermatol. Therapy.* – 2011. – №1 (24). – P. 337-347.
14. Yip L., Ruffaut N., Sinclair R. // *Australasian J. of Dermatol.* – 2011. – №52. – P. 81-88.

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ОСНОВИ ПРИ СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКОГО КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ АНДРОГЕННІЙ АЛОПЕЦІЇ
І.О.Ярема, М.І.Федоровська**

Ключові слова: андрогенна алопеція; емульсійна основа; емульгатори; гелеутворювачі; біофармацевтичні дослідження; мікроскопічні дослідження

Лікування андрогенної алопеції (АА) на теперішній час залишається складним завданням трихології і косметології, оскільки асортимент лікарських препаратів (ЛП), які б впливали на патогенетичну ланку захворювання і були зручними та безпечними у застосуванні, обмежений. Тому підвищену увагу викликають субстанції рослинного походження на основі фітостеролів та флавоноїдів. Фітостероли є інгібіторами 5- α -редуктази – ферменту, що відповідає за виникнення АА, а флавоноїди зміцнюють клітинну стінку та покращують шкірний кровообіг. Враховуючи вищевикладене, слід зазначити, що актуальною є розробка лікарського засобу (ЛЗ) у формі емульсії для зовнішнього використання, яка вміщує сухий екстракт плодів пальми сабаль (багатий на фітостероли) та настойку софори японської (джерело флавоноїдів). Фармакологічна активність ЛЗ для дерматологічного застосування в значній мірі залежить від природи основи-носія діючих субстанцій. Тому в статті представлені результати досліджень з розробки складу емульсійної основи. На першому етапі було опрацьовано 16 рецептур емульсійних основ, до складу яких в якості олійної фази вводили олію насіння гарбуза. Як стабілізатори гетерогенної системи використовували комплексні емульгатори та розчини гелеутворювачів (альгілату натрію, ксантанової камеді, карбоксиметилцелюлози, карбополу). Для основ, які були однорідними за зовнішнім виглядом одразу після виготовлення, проводили визначення колоїдо- та термостабільності. Основи, що пройшли випробування, піддали мікроскопічним та біофармацевтичним дослідженням, які дозволили встановити розмір та однорідність часток олійної фази, а також визначити ефективність вивільнення біологічно активних речовин (БАР) з основ-носіїв. На підставі проведених досліджень було встановлено, що оптимальними властивостями володіють основи, які вміщують гелеутворювачі карбопол, альгілат натрію та ксантанову камедь, емульгатори твін-20 і цетиловий спирт.

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВЫ ПРИ СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ
И.О.Ярема, М.И.Федоровская**

Ключевые слова: андрогенная алопеция; эмульсионная основа; эмульгаторы; гелеобразователи; биофармацевтические исследования; микроскопические исследования

Лечение андрогенной алопеции (АА) на сегодняшний день остается сложной задачей трихологии и косметологии, поскольку ассортимент лекарственных препаратов (ЛП), которые бы влияли на патогенетическое звено заболевания и были удобными и безопасными в применении, ограничен. Ввиду этого повышенное внимание вызывают субстанции растительного происхождения на основе фитостеролов и флавоноидов. Фитостеролы являются ингибиторами 5- α -редуктазы фермента, отвечающего за возникновение АА, а флавоноиды укрепляют клеточную стенку и улучшают кожное кровообращение. Учитывая вышеизложенное, актуальной является разработка лекарственного средства (ЛС) в форме эмульсии для

наружного применения, которая содержит сухой экстракт плодов пальмы сабаль (богат на фитостеролы) и настойку софоры японской (источник флавоноидов). Фармакологическая активность ЛС для дерматологического применения в значительной степени зависит от природы основы-носителя действующих субстанций. Поэтому в статье представлены результаты исследований по разработке состава эмульсионной основы. На первом этапе было отработано 16 рецептур эмульсионных основ, в состав которых в качестве масляной фазы вводили масло семян тыквы. В качестве стабилизаторов гетерогенной системы использовали комплексные эмульгаторы и растворы гелеобразователя (альгината натрия, ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы, карбопол). Для основ, однородных по внешнему виду сразу после изготовления, проводили определение коллоидо- и термостабильности. Основы, прошедшие испытания, подвергли микроскопическим и биофармацевтическим исследованиям, которые позволили установить размер и однородность частиц масляной фазы, а также определить эффективность высвобождения биологически активных веществ (БАВ) из основ-носителей. На основании проведенных исследований было установлено, что оптимальными свойствами обладают основы, содержащие гелеобразователи карбопол, альгинат натрия и ксантановую камедь, эмульгаторы твин-20 и цетиловый спирт.