

**ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ СОЛЮБІЛІЗАТОРА У РАЗІ РОЗРОБЛЕННЯ
ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ОЛІЄЮ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ****Ключові слова:** гелева основа, солюбілізатори, олія розторопші плямистої

Гінекологічні захворювання бактеріального та грибкового характеру із запальними та ерозивними процесами є актуальною проблемою в сучасній гінекології. Головним напрямом їх лікування є антимікробна терапія, яка здебільшого не дає бажаних результатів і негативно впливає на порушений мікробіологічний баланс піхви. Тому доцільно застосовувати комплексну терапію, впливаючи на всі ланки патологічного процесу (вплив на запальний процес, імунітет і процес загоєння й репарації ушкодженої слизової), що дасть змогу зменшити час видужування і запобігти розвитку рецидивів [1–7].

Як репарат у цій роботі було обрано олію розторопші плямистої, до складу якої входять багато біологічно активних речовин, таких як поліненасичені жирні олії (олеїнова, лінолева, стеаринова та ін.), вітамін Е та сума флавонолігнанів. Сукупність цих сполук забезпечує репаративну, антиоксидантну активність, що знайшло застосування в гінекологічній практиці при ерозивно-запальних процесах [8, 9].

Уведення олії розторопші плямистої в гідрофільну основу неможливо без використання допоміжних речовин, зокрема солюбілізаторів. Для дослідження відібрано неіоногенні поверхнево-активні речовини (ПАР) – поліетиленглікль (ПЕГ)-40 гідрогенізована рицинова олія і полісорбат-80, які мають широкий профіль безпеки і досвід застосування у фармації [10–12].

Метою роботи було експериментальне обґрунтування вибору солюбілізатора, встановлення необхідної концентрації, режиму та умов введення його у гелеву основу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки олії розторопші, солюбілізовані ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією і полісорбатом-80 у середовищі гідрофільного гелю на основі гідроксіетилцелюлози. Процес перемішування олійної фази (олія розторопші + солюбілізатор) із гелевою основою здійснювали за допомогою гомогенізатора POLYTRON 2500 E (Швейцарія) із рамковою насадкою за 100 об/хв упродовж 15 і 30 хв у стандартних умовах. Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу СМ-6М (Латвія) із набором пробірок 15 мл, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб їх маси з препаратом не відрізнялися більш ніж на 0,02 г), зважували з точністю до 0,01 г і вміщували у водяну баню за температури $42,5 \pm 2,5$ °С на 20 хв, після чого насухо витирали із зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6 000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5 000 g). Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз виконували повторно з новими порціями. Якщо під час повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термічної стабільності здійснювали за методикою, наведеною в ДФУ [13]. Стабільність визначали візуально – якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення однорідності робили за стандартною методикою [14].

Характер розподілу оцінювали за допомогою визначення розмірів крапель олії розторопші. Дослідження здійснювали за допомогою оптичних мікроскопів Olympus BX51 (Японія) і Nikon Eclipse E200 (Японія), забезпечених цифровими камерами Колір View II, приєднаними до комп'ютера. Перед визначенням розмірів крапель зразки розбавляли розчинами солюбілізаторів у тій самій концентрації, що й під час отримання гелевих зразків з олією розторопші. Для проведення вимірювань краплю розведеного зразка вміщували на предметне скло і накривали покривним склом для мікроскопії (скло попередньо знежирювали ацетоном). Розміри крапель визначали прямим виміром за фотографіями за допомогою програмного забезпечення Потік (версія 1.51).

Результати дослідження та обговорення

Результати досліджень фізико-хімічні властивостей дослідних зразків залежно від природи та концентрації солюбілізаторів і часу перемішування, що становить 10/30 хв за 100 об/хв і температури 25 °С, наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні властивості дослідних зразків залежно від природи та концентрації солюбілізатора й часу перемішування

№ зразка	Солюбілізатор, %	Час перемішування, хв	Однорідність	Колоїдна стабільність	Термостабільність
1	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,25	10	–	–	–
2	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,5	10	+	–	–
3	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,75	10	+	–	–
4	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 1,0	10	+	+	+
5	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,25	30	–	–	–
6	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,5	30	+	–	+
7	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,75	30	+	+	+
8	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 1,0	30	+	+	+
1 а	Полісорбат-80 – 0,25	10	–	–	–
2 а	Полісорбат-80 – 0,5	10	–	–	–
3 а	Полісорбат-80 – 0,75	10	+	–	–
4 а	Полісорбат-80 – 1,0	10	+	+	+
5 а	Полісорбат-80 – 0,25	30	–	–	–
6 а	Полісорбат-80 – 0,5	30	+	–	–
7 а	Полісорбат-80 – 0,75	30	+	–	+
8 а	Полісорбат-80 – 1,0	30	+	+	+

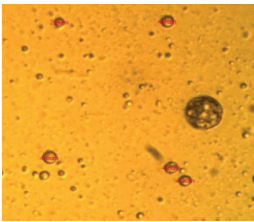
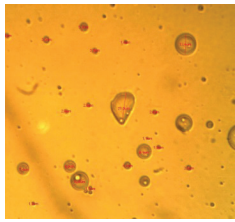
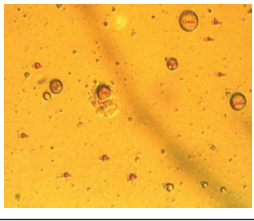
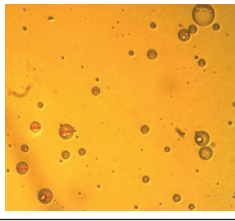
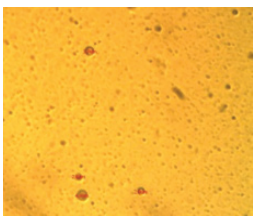
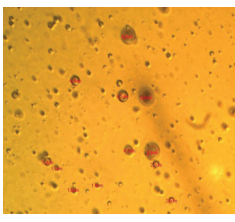
Результати дослідження солюбілізуювальної здатності ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії та полісорбату-80 за швидкості обертів перемішувача 100 об/хв наведено у табл. 2.

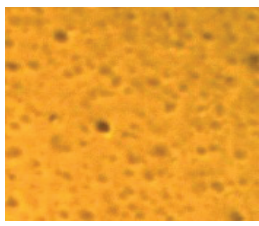
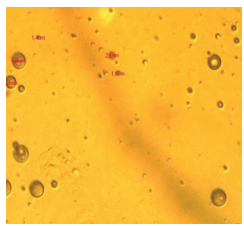
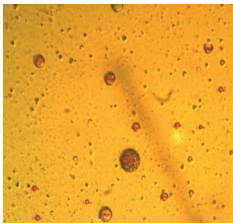
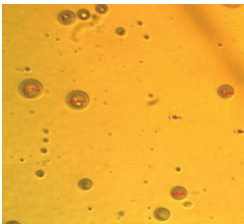
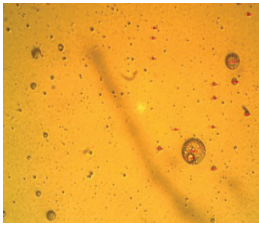
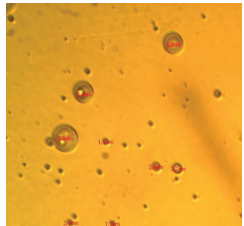
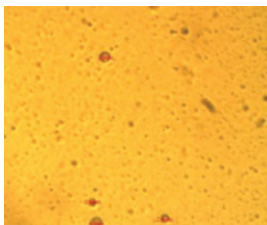
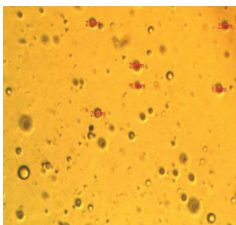
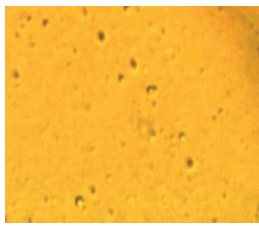
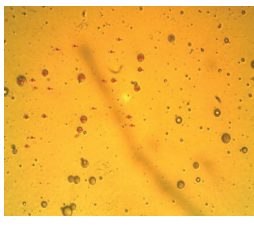
Згідно з одержаними результатами (табл. 1, 2) виявлено, що зразки № 1 і 5 виявилися

неоднорідними і мали незадовільні органолептичні властивості. Під час мікроскопічного дослідження спостерігали великі краплі олії, поодинокі краплі були коалесційовані, що свідчить про незадовільні умови солюбілізації. Зразки № 2, 6 були візуально однорідними, проте не витримували випробування на термічну та колоїдну стабільність. Зразки № 3, 7 гомогенні, проте перемішування протягом 30 хв забезпечувало більш повну солюбілізацію, сприяло зменшенню розмірів крапель і більш рівномірному їх розподіленню у середовищі гелю. Зразки № 4, 8 були однорідними, витримували випробування на колоїдну і термостабільність, проте зразок № 8 відрізнявся кращим розподілом і меншим розміром крапель олії. Зразки № 1 а, 2 а, 5 а були неоднорідними, краплі олії на мікрофотографії виявилися великими, деякі коалесційовані. Зразки № 3 а, 6 а, 7 а виявилися візуально однорідними, проте не витримували випробування на колоїдну і термостабільність. Краплі олії були досить великими, легко коалесціювались. Зразки № 4 а, 8 а були візуально однорідними, витримували випробування на колоїдну і термостабільність. Краплі олії досить добре солюбілізувались і розподілялись у гідрофільному гелі.

Т а б л и ц я 2

Результати дослідження солюбілізувальної здатності
ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії / полісорбату-80

Солюбілізатор, %	Час перемішу- вання, хв	№ зразка	Мікрофотографії зразків із ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією	Діаметр части- нок олії (d), мкм	№ зразка	Мікрофотографії зразків із полісорбату-80	Діаметр части- нок олії (d), мкм
1	2	3	4	5	6	7	8
0,25	15	1		1,9–15,5	1 а		1,7– 21
		Великі нерівномірно розташовані краплі олії, деякі коалесційовані		Великі, середні та дрібні нерівномірно розташовані краплі олії, окремі коалесційовані			
0,5	15	2		1,5–13,4	2 а		1,8– 17
		Великі нерівномірно розташовані краплі олії		Великі нерівномірно розташовані краплі олії, багато коалесційованих			
0,75	15	3		1,0–8,6	3 а		1,7– 16,8
		Поодинокі окремі невеликі краплі олії		Достатня кількість середніх та дрібних крапель, розташованих рівномірно, проте багато досить великих			

1	2	3	4	5	6	7	8
1,0	15	4		1,5–2,7	4 а		1,7–15
			Рівномірно розташовані дуже маленькі краплі олії		Невелика кількість великих нерівномірно розташованих крапель олії		
0,25	30	5		1,8–12,1	5 а		1,2–16
			Досить великі краплі, розташовані нерівномірно окремими групами		Достатньо великих і небагато дрібних крапель олії, розташованих хаотично		
0,5	30	6		1,1–11,5	6 а		1,1–17
			Поодинокі великі краплі, деякі коалесційовані; більш дрібні нерівномірно розташовані		Незначна кількість великих крапель, деякі коалесційовані		
0,75	30	7		0,9–1,9	7 а		1,1–5,5
			Поодинокі невеликі хаотично розташовані краплі; більше рівномірно розташованих мікрокрапель		Значна кількість солюбілізованих частинок олії середнього і дрібного розміру, розташованих досить рівномірно		
1,0	30	8		0,96–0,99	8 а		0,9–5,0
			Поодинокі мікрокраплі, розташовані між рівномірно розподіленими найдрібнішими частинками		Середні та дрібні досить рівномірно розташовані в шарі гелю краплі		

Таким чином, аналізуючи дані табл. 1, 2 виявили, що найбільш виражені солюбілізувальні властивості демонстрували зразки із ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією в концентрації 1%, що забезпечує максимальне диспергування частинок олії та їх рівномірне розподілення у фазі гідрофільного гелю.

В и с н о в к и

1. Досліджено солюбілізувальні властивості ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії і полісорбату-80 у разі введення їх у гель з олією розторопші.
2. Доведено, що оптимальним солюбілізатором для гелю, що розробляють, є ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія у концентрації 1%.
3. На основі проведених досліджень встановлено умови найбільш оптимального процесу розподілення олії розторопші у середовищі гелю – 100 об/хв рамкової мішалки протягом 30 хв у стандартних умовах.

Список використаної літератури

1. Sherrard J., Donders G., White D. / European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. – 2011. – 23 с.
2. Лаврова Л. В., Лавочкина Л. Н., Конейкина Е. А., Шеманаева Т. В. Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка эффективности локальной антибактериальной терапии // Гинекология. – 2011. – № 3 (13). – С. 41–43.
3. Баранов И. И. Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов // Там же. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 4–6.
4. Городецкая О. С., Чандра-Д'Мелло Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим неспецифическим эндометритом // Совр. технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 150–151.
5. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Четвертакова Э. С., Мисуно О. А. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 78–81.
6. Серов В. Н., Тютюник В. Л., Твердикова В. А., Павлович С. В. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 57–63.
7. Калинкина О. Б., Мельников В. А. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза у женщин с СПКЯ / Мать и дитя: Матер. V Регион. научного форума. – Геленджик, 2011. – С. 210–211.
8. Матвеев А. В., Коняева Е. И., Курченко В. П. и др. Гепатопротективные свойства силимарина // Эксп. клин. гастроэнтерол. – 2011. – № 2. – С. 130–136.
9. Топорков А. С. Применение силимарина в клинической гепатологии // Фарматека. – М., 2014. – № 18. – С. 80–83.
10. Задымова Н. М. Влияние солюбилизаторов различной природы на свойства прямых мицелл неионогенных ПАВ / XII Всерос. конф. «Структура и динамика молекулярных систем. Яльник – 2005», 27 июня – 2 июля 2005, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – М.: Сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2005. – С. 81.
11. Micellization, solubilization and microemulsions / Mittal K. L., ed. N. Y. – Plenum Press, 1977. – 1–2 s; Мицеллообразование, солюбилизация, микроэмульсии / Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – 597 с.
12. Høiland H., Blokhus A.M. // Handbook of Surface and Colloid Chemistry. – 2009. – Chapter 8. – P. 379.
13. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 520 с.
14. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий.

Надійшла до редакції 29 грудня 2015 року.

М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишневская, В. А. Мегалинский

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ СОЛЮБИЛИЗАТОРА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ С МАСЛОМ РАСТОРПШИ ПЯТНИСТОЙ

Ключевые слова: гелевая основа, солюбилизаторы, масло расторопши пятнистой

А Н Н О Т А Ц И Я

Гинекологические заболевания бактериального и грибкового характера с воспалительными и эрозивными процессами являются актуальной проблемой современной гинекологии. Главным направлением их лечения является антимикробная терапия, которая в основном не дает желательных результатов и негативно влияет на нарушенный микробиологический баланс влагалища. Поэтому целесообразно применять комплексную терапию, влияя на все звенья патологического процесса, что даст возможность уменьшить время выздоровления и предупредить развитие рецидивов.

Цель работы заключалась в экспериментальном обосновании выбора солюбилизатора, установлении необходимой концентрации, режима и условий введения его в гелевую основу.

Исследованы образцы вагинального геля, в состав которого в качестве репаранта и антиоксиданта входит масло расторопши пятнистой. Исследования проводили на модельных образцах с концентрацией масла расторопши 1%. В качестве солюбилизатора использовали полиэтиленгликоль-40 гидрогенизированное касторовое масло и полисорбат-80 в диапазоне 0,25–1,0%. Целесообразность использования солюбилизатора в гидрофильном геле обусловлена необходимостью растворения масла и, соответственно, обеспечения стабильности этой системы. В основу выбора солюбилизаторов положены значения гидрофильно-липофильного балланса, высокие показатели которого позволяют использовать ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло и полисорбат-80 как компоненты, которые повышают растворимость масла. Экспериментальные образцы готовили путем смешивания основы геля с комбинацией масла и солюбилизатора, используя мешалку POLYTRON 2500 E с рамочной насадкой. Процесс перемешивания осуществляли при 100 об/мин в стандартных условиях и с разным временем (15 и 30 мин соответственно). Полученные образцы анализировали по однородности, коллоидной и термостабильности, используя стандартные методики. Размер частиц определяли при помощи оптических микроскопов Olympus BX51 и Nikon Eclipse E200, обеспеченных цифровыми камерами Колир View II, присоединенными к компьютеру.

Образцы № 4 а, 8 а были визуально однородными, выдерживали испытания на коллоидную и термостабильность. Капли масла достаточно хорошо солюбилизировались и распределялись в гидрофильном геле.

На основе проведенных исследований был выбран солюбилизатор ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло в концентрации 1%, который показал наиболее выраженные солюбилизующие свойства и обеспечивал максимальное диспергирование частиц масла и их равномерное распределение в фазе гидрофильного геля.

M. L. Bavykina, L. I. Vyshnevskaya, V. A. Megalinsky

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH FOR SELECTION OF THE SOLUBILIZERS FOR DEVELOPMENT VAGINAL GEL WITH THISTLE'S OIL

Key words: gel basis, solubilizers, oil of *Silybum marianum*

ABSTRACT

Gynaecological diseases of bacterial and fungal nature with inflammatory and erosive processes remain a topic issue in the current gynaecology. The main direction of the treatment is the antimicrobial therapy which mainly does not lead to a desired results and impacts negatively on a disturbed microbiological balance in vagina. Therefore, it is reasonable to apply a complex therapy, affecting the all chains of pathological process that will let to decrease a period of recovery and to prevent the spread of relapses.

The aim of the work was to experimentally substantiate a choice of solubilizer, determination of necessary concentration, mode and conditions of its introduction into gel basis.

Examples have been studied of vaginal gel which consists of *Silybum marianum*'s oil as a reparation and antioxidant. Research have been conducted on a model examples with concentration of *Silybum marianum*'s oil 1%. As solubilizers, polyethyleneglycol-40 hydrogenated castor oil and Polysorbate-80 in a range of 0,25–1,0% have been applied. Motivation for the use of a solubilizer in hydrophilic gel caused by the need of oil dissolving, and thus by assurance of this system's stability. The choice of solubilizers is based on the values of hydrophilic-lipophilic balance, which high indices let to use PEG-40 hydrogenated castor oil and Polysorbate-80 as components that raise oil solubility. The experimental examples have been prepared by the way of gel basis' stirring with a combination of oil and solubilizer, by using the stirrer POLYTRON 2500 E with frame attachment. Stirring has been carried out at 100 rpm in standard conditions and with different time (15 and 30 min respectively). The obtained examples have been analyzed in terms of uniformity, colloidal and thermal stability. Fractions have sized up by means of optical microscopes Olympus BX51 and Nikon Eclipse E200, supplied with digital cameras Колир View II, added to a computer. Based on conducted research, the solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil has selected in a concentration of 1%.

The examples N 4 а, 8 а were visually homogeneous, sustained experiments for colloidal and thermal stability. The oil drops quite good solubilized and distributed in hydrophilic gel.

On the grounds of conducted research, as a solubilizer the following was selected: solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil in a concentration of 1%, which displayed the most signified solubilizing properties and ensuring maximum dispersion of the oil particles and the even distribution in a phase of hydrophilic gel.

Електронна адреса для листування з авторами: liliavyshnevskaya@gmail.com