

УДК 615.45+544.3.01

## ФАЗОВОЕ СОСТОЯНИЕ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ МАСЛА КАКАО, ПАРАФИНА И ПЧЕЛИНОГО ВОСКА ДЛЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

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

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск,  
e-mail: grigorieva.uljana2014@yandex.ru

Современные основы для мягких лекарственных форм – суппозиториев, мазей, кремов, медицинских карандашей – включают несколько групп химических веществ: жиры и жироподобные вещества, эмульгаторы, вещества, способствующие проникновению компонентов через слои кожи, увлажнители, консерванты, растворители. Традиционные основы на жирах и жироподобных веществах состоят из различных восков, животных жиров, какао-масла, ланолина, вазелина, растительных и минеральных масел и др. Развитие современной промышленности, медицины и фармации позволило разработать синтетические основы из полиэтиленгликолей, производных целлюлозы, фосфолипидные основы и др., которые не вызывают аллергических реакций со стороны кожных покровов, легко проникают в глубокие слои кожи, не окисляются и не разлагаются, не препятствуют проникновению кислорода через кожу. Материалы основы обладают определенными функциональными свойствами и оказывают воздействие на течение воспалительных процессов в слоях кожи без добавления фармакологически активных средств. К основе предъявляются такие требования, как фармакологическая индифферентность, отсутствие раздражающего действия на кожу и слизистые, стабильность при хранении, совместимость с лекарственным веществом, а также способность легко его отдавать. Основа является носителем лекарственных веществ и по-разному воздействует на высвобождение ингредиентов. Кроме того, основа должна обеспечивать хорошие технологические показатели, то есть иметь определенную вязкость в расплавленном состоянии чтобы избежать седиментации взвешенных в ней частиц вещества, обладать физической и химической стабильностью в процессе изготовления и хранения. Что касается суппозиториев, то расплавленная суппозиторная масса должна быстро затвердевать, одновременно немного уменьшая свой объем для более легкого отделения от формы [2].

**Ключевые слова:** какао, парафин, пчелиный воск

## PHASE STATE MIXTURES BASED ON COCOA BUTTER, PARAFFIN AND BEESWAX FOR SOFT MEDICINAL FORMS

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

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: grigorieva.uljana2014@yandex.ru

Modern basis for soft medicinal forms – suppositories, ointments, creams, medical pencils – include several chemical groups: Fats and fat-like substances, emulsifiers, penetrants components through the layers of skin moisturizers, preservatives, solvents. Traditional bases for fats and fat-like substances are made of various waxes, animal fats, cocoa butter, lanolin, petrolatum, vegetable and mineral oils, and others. The development of modern industry, medicine and pharmacy allowed to develop synthetic bases of polyethylene glycols, cellulose derivatives, bases and phospholipid al., which do not cause allergic reactions of the skin, can easily penetrate into the deeper skin layers are not oxidized and do not decompose, do not prevent oxygen permeation through the skin. Base materials have certain functional properties and influence during inflammatory processes in the skin layers without the addition of pharmacologically active agents. For the basis of such demands as pharmacological indifference, lack of irritation to the skin and mucous membranes, storage stability, compatibility with the drug substance as well as its ability to easily give. The base is a carrier of drugs and different influences on the release of ingredients. In addition, the base must provide good processing performance, that is to have a certain viscosity in the molten state in order to avoid sedimentation of suspended particles substances have the physical and chemical stability during production and storage. As for the suppository, the molten suppository mass must cure rapidly at the same time reducing its scope a little bit for easier separation from the form [2].

**Keywords:** cocoa, paraffin, beeswax

Как следует из анализа литературных данных [2–5], при изготовлении мягких лекарственных форм следует решить две проблемы: проблему выбора основы и проблему выбора фармакологически активных веществ, которые будут обуславливать лечебный эффект.

Современные подходы к анализу и контролю качества мягких лекарственных форм, регламентируемые Государственной Фармакопеей Российской Федерации (XII издание), не включают методы, основанные на фазовом анализе образцов. Для контроля

определяется только температура размягчения суппозиториев [1].

Целью данного исследования являлось проведение фазового анализа смесей на основе масла какао, парафина и пчелиного воска, как наиболее часто встречающихся компонентов основы мягких лекарственных форм, и построение диаграмм состояния соответствующих бинарных систем, а также изучение влияния добавок эмульгаторов Т-2 и ТВИН-80 на интервалы температур плавления (затвердевания) смесей.

### Материалы и методы исследования

При выполнении экспериментальных исследований смесей веществ, применяемых в качестве основы для мягких лекарственных форм, были использованы следующие основоносители и вспомогательные вещества, соответствующие нормативной документации: масло какао, парафин, воск пчелиный, эмульгаторы Т-2 и ТВИН-80.

Построение диаграмм состояния бинарных систем, составляющих основу мягких лекарственных форм, проводили, трехкратно расплавляя смесь соответствующего состава и фиксируя температуру начала и конца кристаллизации смеси с точностью  $\pm 0,5^\circ\text{C}$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Проблема выбора основы мягких лекарственных форм, особенно суппозиториев и медицинских карандашей может быть успешно решена при детальном фазовом анализе смесей, т.е. путем построения диаграммы состояния смеси [3–6]. Одним из показателей, по которым осуществляется выбор основы, является температура плавления (кристаллизации). Так для суппозиториев необходима такая основа, которая обеспечивает температуру плавления суппозитория в диапазоне  $35\text{--}37^\circ\text{C}$ , и не размягчается при температуре ниже  $32^\circ\text{C}$ . Существующие и активно используемые в настоящее время подходы к выбору основы для мягких лекарственных форм не включают построение фазовых диаграмм состояния [1].

Температуры плавления компонентов, составляющих основы мягких лекарственных форм, 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. С другой стороны известно, что смеси веществ обладают температурой плавления, отличной от температуры плавления чистых компонентов. Без фазового анализа могут быть упущены такие важные моменты, как образование эвтектических смесей, изменение температуры плавления смеси веществ по сравнению с чистыми компонентами [6]. Поэтому для рационального выбора основы и соблюдения требований, предъявляемых к мягким лекарственным формам, был проведен фазовый анализ смесей масла какао, пчелиного воска и парафина, как базовых компонентов основы суппозиториев.

Диаграммы состояния бинарных смесей масла какао с пчелиным воском и парафином приведены на рис. 1. Согласно классификации диаграмм состояния компоненты исследуемых смесей неограниченно растворимы друг в друге в твердом и жидком состоянии. Линии ликвидус и солидус пересекаются только в точках, соответствующих температурам плавления чистых

компонентов; эвтектической точки нет; химических соединений данные компоненты между собой не образуют.

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. Линии ликвидус и солидус образуют искаженный эллипс. Полученные диаграммы состояния бинарных систем позволяют четко определить соотношение компонентов основы, при котором будет выполняться требование по температуре плавления суппозиториев: доля пчелиного воска в смеси с маслом какао должна составлять порядка  $15\text{--}18\%$  по массе, при этом смесь начнет размягчаться при  $36\text{--}37^\circ\text{C}$ ; доля парафина в смеси с маслом какао для соблюдения аналогичных требований должна составлять  $30\text{--}35\%$  по массе. При содержании парафина в смеси с маслом какао менее  $30\%$  смесь начинает размягчаться при температуре  $32^\circ\text{C}$  и ниже.

Было проанализировано влияние сопутствующих компонентов, таких как эмульгаторы Т-2 и ТВИН-80, широко используемых в настоящее время при изготовлении суппозиториев, на интервалы температур плавления (кристаллизации) исследуемых смесей базовых компонентов основы. Доля эмульгаторов в смесях обычно не превышает  $3\%$ . Поэтому нами были проведены системные исследования изменения температур плавления смесей масла какао и парафина в присутствии указанных эмульгаторов при содержании последних в количестве  $1\%$  и  $3\%$  от массы смеси.

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 ( $90\text{--}100\%$ ) 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  $52^\circ\text{C}$ , а в присутствии  $1\%$  Т-2 – уже  $56\text{--}58^\circ\text{C}$ . 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  $45^\circ\text{C}$ , то в присутствии  $1\%$  Т-2 температура плавления снижается и составляет величину порядка  $40^\circ\text{C}$ .

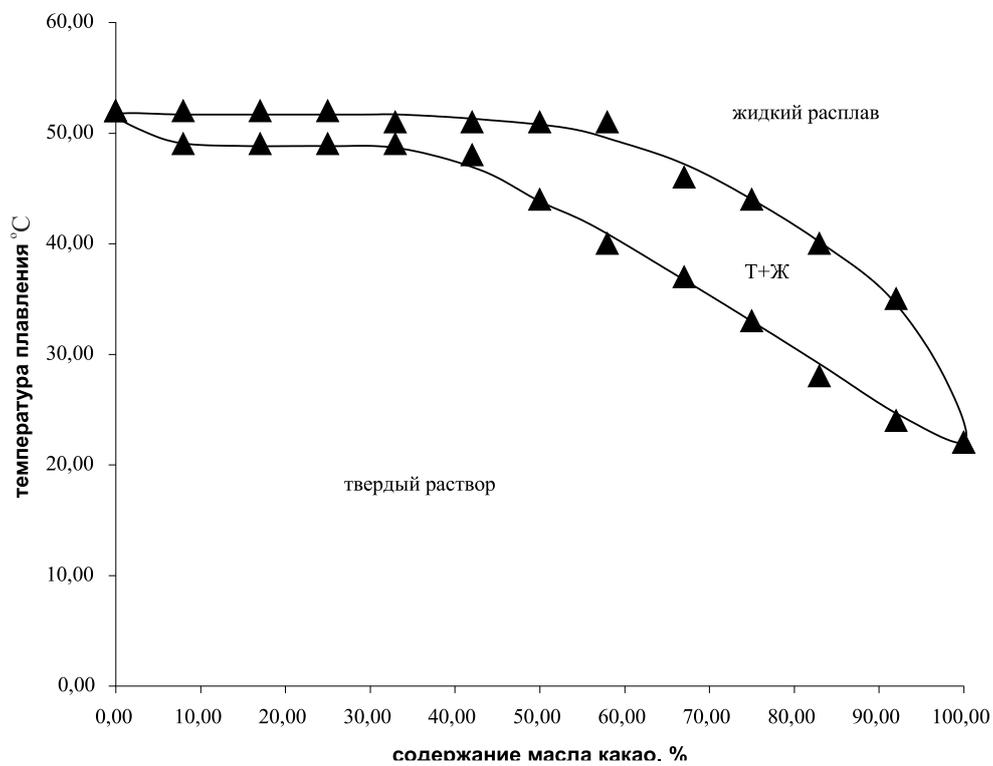
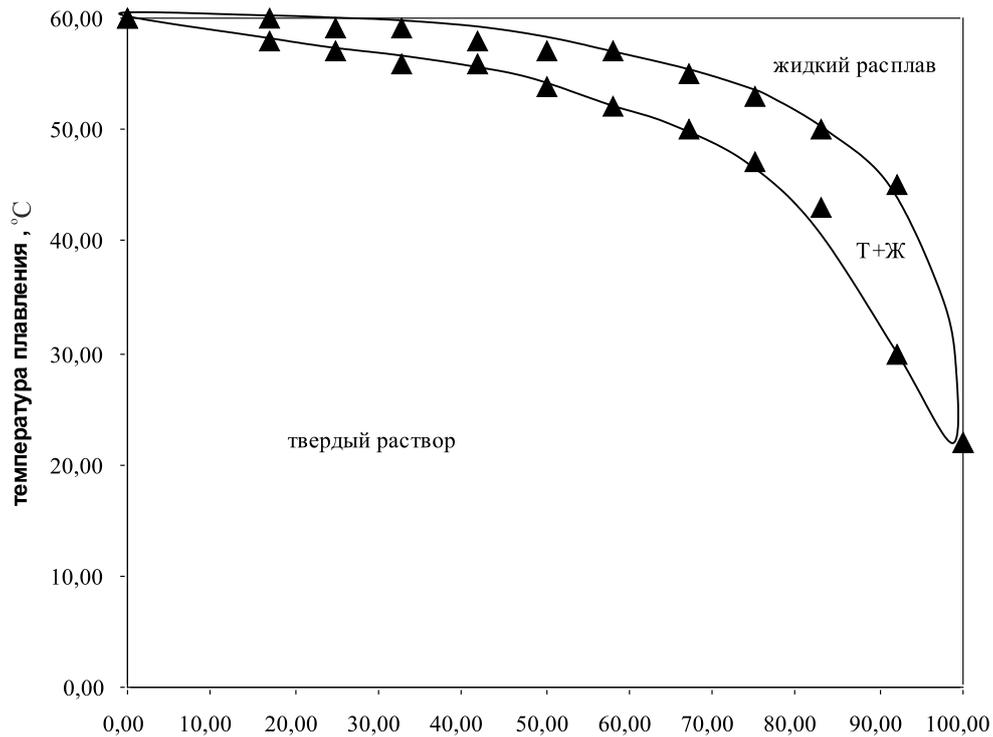
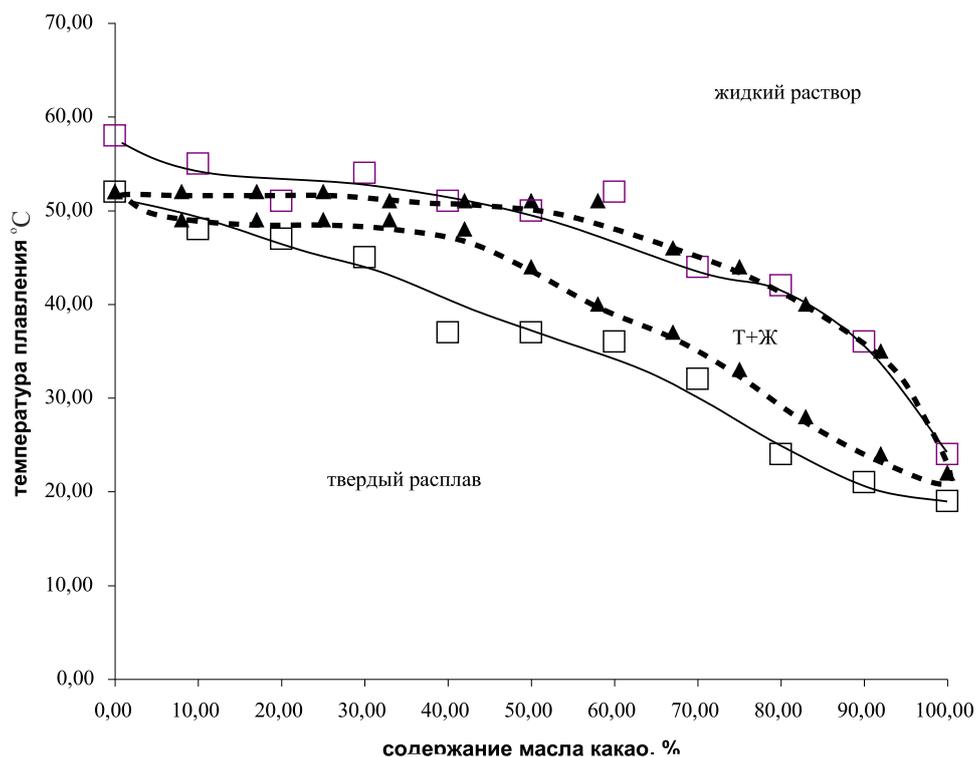
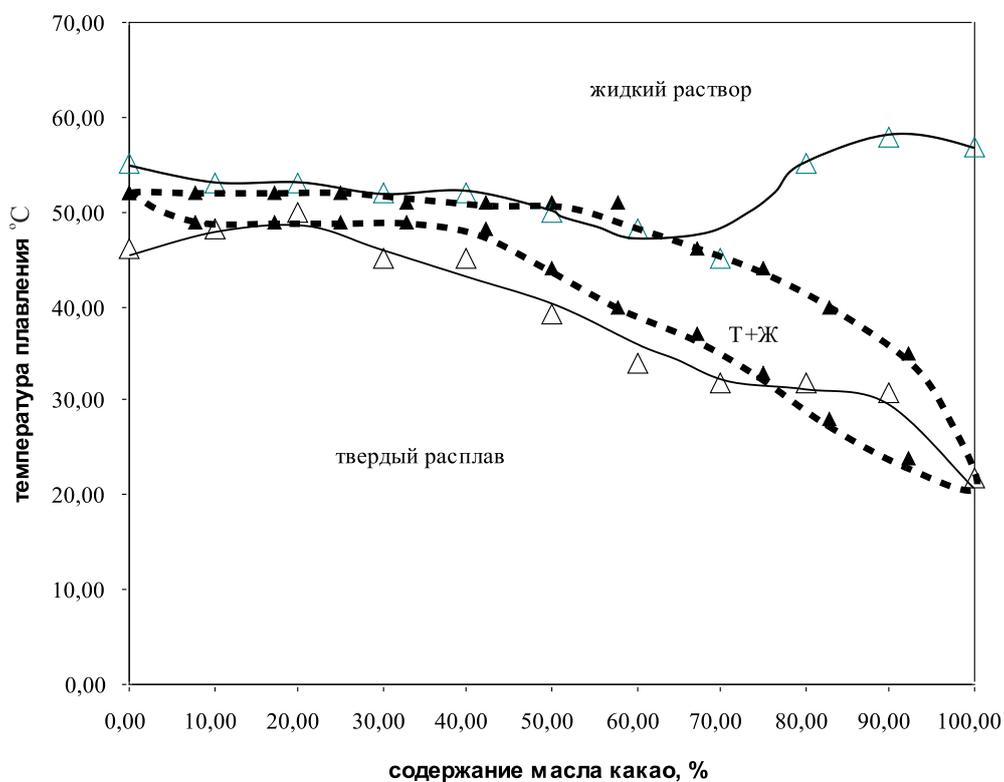


Рис. 1. Фазовые диаграммы состояния бинарных смесей  
(Т + Ж – область существования двухфазной системы)



а) содержание T-2 – 1% от массы смеси



б) содержание T-2 – 3% от массы смеси

Рис. 2. Диаграмма состояния системы «масло какао – парафин» в присутствии эмульгатора T-2

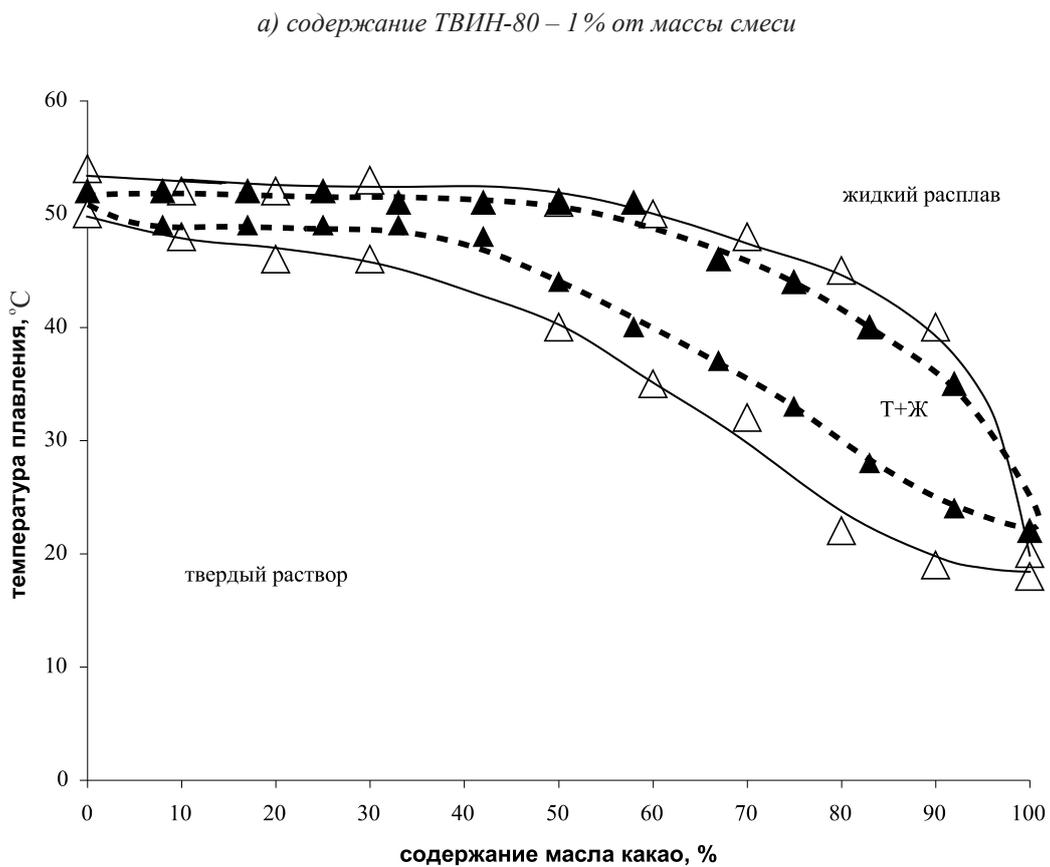
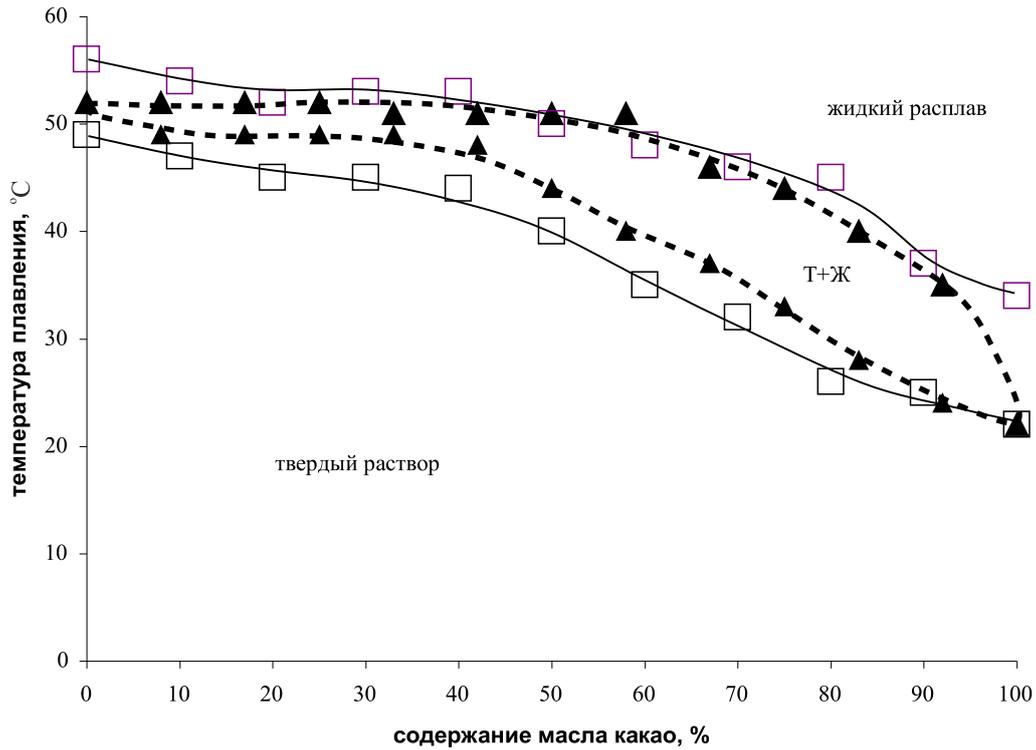


Рис. 3. Диаграмма состояния системы «масло какао – парафин» в присутствии эмульгатора ТВИН-80

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 резко 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).

Из литературных данных [2, 6] известно, что лекарственные вещества, вводимые в основу, изменяют ее механические свойства и температуру плавления. Ряд веществ, растворимых в жирах (камфара, хлоралгидрат, фенол), понижают температуру плавления массы. Аналогично понижают температуру плавления водные и спиртовые растворы лекарственных веществ. В связи с этим для различных лекарственных веществ и их сочетаний требуются основы с различным соотношением компонентов. В ряде случаев для суппозиторий подбирают основу с температурой плавления около 40–41 °С, учитывая, что после введения лекарственных веществ она понизится на 3–4 °С. Лекарственные вещества, вводимые в виде тонких суспензий (симтомицин), почти не изменяют температуру плавления основы, в связи с этим нет необходимости использовать основы, плавящиеся выше 37 °С. Грамотно выбрать количественное соотношение компонентов основы с точки зрения интервала температуры плавления как раз и позволяют фазовые диаграммы состояния систем.

#### Выводы

1. Экспериментально показано, что масло какао, парафин и пчелиный воск об-

разуют друг с другом изоморфные смеси, т.е. данные вещества неограниченно растворимы друг в друге в твердом и жидком состоянии. Линии ликвидус и солидус фазовых диаграмм состояния изученных смесей образуют искаженный эллипс. Фазовые диаграммы позволяют точно определить соотношение компонентов основы для соблюдения регламентируемых норм по температурам плавления (размягчения).

2. Добавление эмульгаторов Т-2 ТВИН-80 в концентрации 1–3% от массы смесей изменяет положение линии солидус в сторону меньших температур плавления.

3. Добавление эмульгаторов Т-2 и ТВИН-80 к чистому парафину приводит к возникновению интервала температур плавления величиной 10 °С и сдвигу окончания плавления в сторону более высоких температур. При содержании эмульгатора Т-2 3% от массы чистого масла какао подобный эффект выражен более серьезно: температурный интервал процесса плавления составляет порядка 30 °С.

#### Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XII издание. Часть I / Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
2. 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.
3. Куприянова Н.П., Лиходед В.А., Миняева О.А., Шикова Ю.В., Нова З.Р. Выбор оптимальной основы для медицинских карандашей с йодопирином // Бултеровские сообщения, 2014. – Т. 37, № 3. – С. 125–128.
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. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фармацевтов и факультетов / под ред. проф. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.