

УДК 615.45+544.3.01

**ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ БИНАРНЫХ СМЕСЕЙ КОМПОНЕНТОВ,
СОСТАВЛЯЮЩИХ ОСНОВУ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ****Миняева О.А., Ворожейкина А.Р., Куприянова Н.П., Яруллина Э.А., Трифонова О.В.***ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru*

Обосновано проведение фазового анализа смесей компонентов, составляющих основы мягких лекарственных форм (мазей, суппозиториях, медицинских карандашей), для точного определения соотношения компонентов с целью соблюдения требований нормативной документации по температуре плавления (размягчения). Экспериментально получены фазовые диаграммы состояния бинарных систем «пчелиный воск – масло какао» и «низкомолекулярный полиэтилен – парафин». Данные бинарные смеси являются изоморфными, т.е. компоненты смешиваются друг с другом в любых соотношениях в твердом и жидком состоянии. Определено оптимальное содержание пчелиного воска в смеси с маслом какао (15–18% по массе), при котором смесь данных компонентов, используемая как основа для суппозиториях, начнет плавиться при 36–37°C. Введение вспомогательных веществ (вазелинового масла, пентола) в смесь низкомолекулярного полиэтилена с парафином, используемую в качестве основы для медицинских карандашей, приводит к расширению интервала температур плавления со сдвигом нижней границы в сторону более низких температур.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, фазовые диаграммы состояния бинарных систем, интервал температур плавления, вазелин, ланолин, стеариновая кислота, масло какао, пчелиный воск, низкомолекулярный полиэтилен

**PHASE ANALYSIS OF BINARY MIXTURES OF THE COMPONENTS
CONSTITUTING BASIS SOFT MEDICINAL FORMS****Minyaeva O.A., Vorozheykina A.R., Kupriyanova N.P., Yarullina E.A., Trifonova O.V.***South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru*

Conducting phase analysis of mixtures of the components constituting the basics soft medicinal forms (ointments, suppositories, medical pencils) justified to determine the exact ratio of components to meet the requirements of normative documents on the melting temperature (softening temperature). Phase diagrams of binary systems «beeswax – cocoa butter» and «low molecular weight polyethylene – paraffin» were obtained experimentally. These binary mixtures are isomorphic, i.e. components are mixed with each other in all proportions in the solid and liquid state. Optimum content of beeswax in the mixture with cocoa butter (15–18% by weight) was determined in which mixture of these components used as a base for suppositories, melts at 36–37°C. Introduction of auxiliary substances (vaseline oil, pentols) in a mixture of low molecular weight polyethylene with paraffin, used as the basis for medical pencil leads to expansion melting temperature range, and lowering the initial melting temperature.

Keywords: soft medicinal forms, phase diagrams of binary system, the melting temperature range, vaseline, lanolin, stearic acid, cacao butter, beeswax, low molecular weight polyethylene

Современные подходы к анализу и контролю качества лекарственных форм, регламентируемые Государственной фармакопеей РФ (XII издание), не включают методы, основанные на фазовом анализе образцов. В патентных разработках отсутствует детальный фазовый анализ смесей компонентов, составляющих основу суппозиториях, составляющих основу суппозиториях [4–6], и для контроля определяется только температура размягчения суппозиториях [1]. Диаграммы фазовых равновесий в системе «жидкость – пар» использовались в методе контроля содержания спирта в настойках, основанном на определении температуры кипения. Данный метод являлся фармакопейным до выхода ГФ XII, т.е. был регламентирован в ГФ более ранних изданий [2]. В настоящее время по ГФ XII определение содержания спирта в настойках следует проводить либо методом газовой хроматографии, либо методом дистилляции с последующим пикнометрическим определением плотности отгона и пересчетом

на содержание спирта в препарате. Метод определения содержания спирта в настойках по температуре кипения является экспрессным, требует минимального оборудования и является достаточно точным (точность метода в данном случае определяется точностью отсчета по шкале термометра, поскольку температура кипения смеси при постоянном соотношении компонентов есть величина постоянная), тогда как метод газовой хроматографии при его универсальности требует наличия дорогостоящего поверенного оборудования, реагентов для очистки колонок и т.д., а метод дистилляции недостаточно экспрессный.

Целью данного исследования являлось проведение фазового анализа смесей компонентов, составляющих основу мягких лекарственных форм, и построение диаграмм состояния соответствующих бинарных систем, а также изучение влияния добавок на интервалы температур плавления (затвердевания) смесей.

Материалы и методы исследования

При выполнении экспериментальных исследований смесей, составляющих основы для мягких лекарственных форм, были использованы следующие основоносители и вспомогательные вещества, соответствующие нормативной документации: низкомолекулярный полиэтилен плотностью от 0,86 до 0,90 г/см³, парафин, воск пчелиный, вода очищенная, вазелиновое масло, пентол, стеариновая кислота, ланолин, вазелин.

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

Современные основы для суппозиториев, мазей, кремов, медицинских карандашей могут включать несколько групп химических веществ: жиры и жироподобные вещества, эмульгаторы, вещества, способствующие проникновению компонентов через слои кожи, увлажнители, консерванты, растворители. Основы на жирах и жироподобных веществах являются традиционными и 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. Основа, будучи носителем лекарственных веществ, в зависимости от их состава, по-разному воздействует на высвобождение ингредиентов. Основа обладает определенными функциональными свойствами и оказывает воздействие на течение воспалительного процесса в коже 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. Кроме того, основа должна обеспечивать хорошие технологические показатели, то есть в расплавленном состоянии иметь определенную вязкость (во избежание седиментации взвешенных в ней частиц вещества), обладать физической и химической стабильностью в процессе изготовления и хранения. Что касается суппозиториев, то пригото-

ленная расплавленная суппозиторная масса должна быстро затвердевать, одновременно уменьшая свой объем для более легкого отделения от формы.

Как следует из анализа литературных данных [3–6], при изготовлении мягких лекарственных форм следует решить две проблемы: проблему выбора основы и проблему выбора фармакологически активных веществ, которые будут обуславливать лечебный эффект.

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 [7]. Одним из показателей, по которым осуществляется выбор основы, является температура плавления (застывания). 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°C . Существующие и активно используемые в настоящее время подходы к выбору основы для мягких лекарственных форм не включают построение фазовых диаграмм состояния [1].

Известно, что смеси веществ обладают температурой плавления, отличной от температуры плавления чистых компонентов. Без фазового анализа могут быть упущены такие важные моменты, как изменение температуры плавления смеси веществ по сравнению с чистыми компонентами, образование эвтектических смесей [7]. 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. Поэтому для рационального выбора основы и соблюдения требований, предъявляемых к мягким лекарственным формам, был проведен фазовый анализ смесей ланолина, вазелина и стеариновой кислоты как компонентов, составляющих основу мягких лекарственных форм, в частности мазей, а также фазовый анализ смесей пчелиного воска и какао-масла как основных компонентов основы суппозиториев, и смесей низкомолекулярного полиэтилена с парафином как перспективной основы для медицинских карандашей.

На рис. 1 и 2 приведены зависимости температуры затвердевания от состава смесей в системах «вазелин – стеариновая кислота» и «ланолин – стеариновая кислота». Зависимости характеризуются наличием точек, в которых температура плавления смеси минимальна (точек минимума). Для системы «вазелин – стеариновая кислота»

точка минимума соответствует составу 80% вазелина и 20% стеариновой кислоты. При содержании вазелина свыше 80% температура плавления смеси незначительно отличается от температуры плавления в точке минимума и температуры плавления чистого вазелина. Для системы «ланолин – стеариновая кислота» точка минимума соответствует составу 60% ланолина и 40%

стеариновой кислоты. В целом температура плавления смесей ланолина и стеариновой кислоты находится между температурами плавления чистых компонентов. Поскольку ланолин и вазелин неограниченно смешиваются друг с другом в твердом и жидком состоянии в любых соотношениях, то обнаруженные точки минимума не являются эвтектическими.

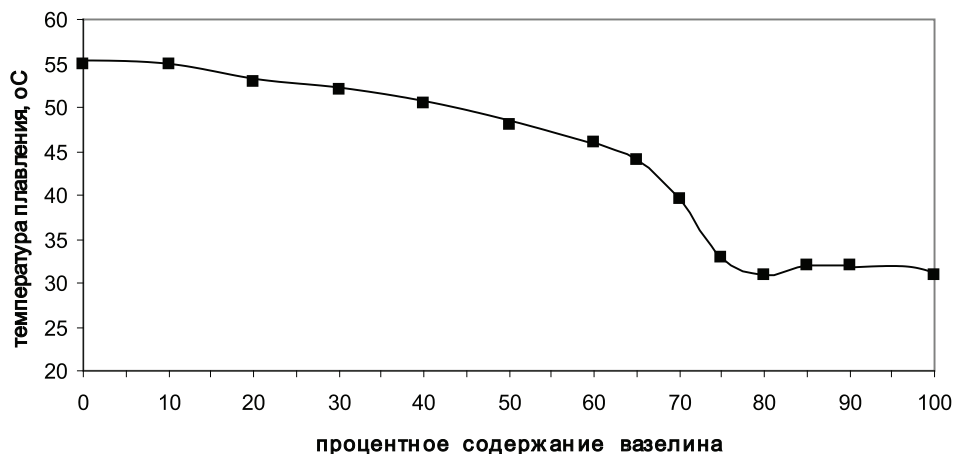


Рис. 1. Температура затвердевания бинарных смесей «вазелин – стеариновая кислота»

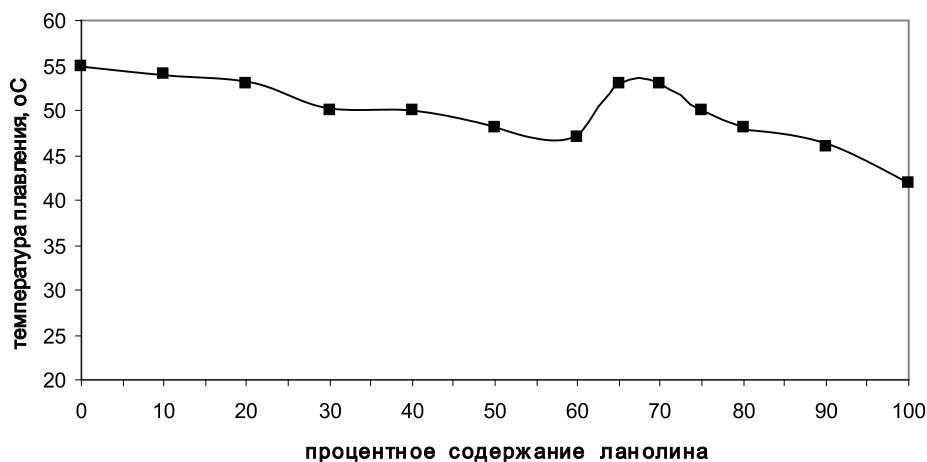


Рис. 2. Температура затвердевания бинарных смесей «ланолин – стеариновая кислота»

На рис. 3 представлена фазовая диаграмма бинарных смесей пчелиного воска и масла какао. По виду диаграммы состояния указанные смеси относятся к типу смесей, компоненты которых неограниченно растворимы друг в друге в твердом и жидком состоянии. Эвтектическая точка отсутствует. Линии ликвидус и солидус пересекаются только в точках, соответствующих температурам плавления чистых компонентов.

Пчелиный воск как более тугоплавкий продукт при содержании его в смеси свыше 20% существенно увеличивает температуру

плавления смеси, одновременно сужая интервал температур, в котором сосуществуют фаза расплава и твердая фаза. Смеси пчелиного воска и масла какао применяются в основном для изготовления суппозиторий.

Полученная диаграмма состояния системы позволяет 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 плавиться при 36–37°C.

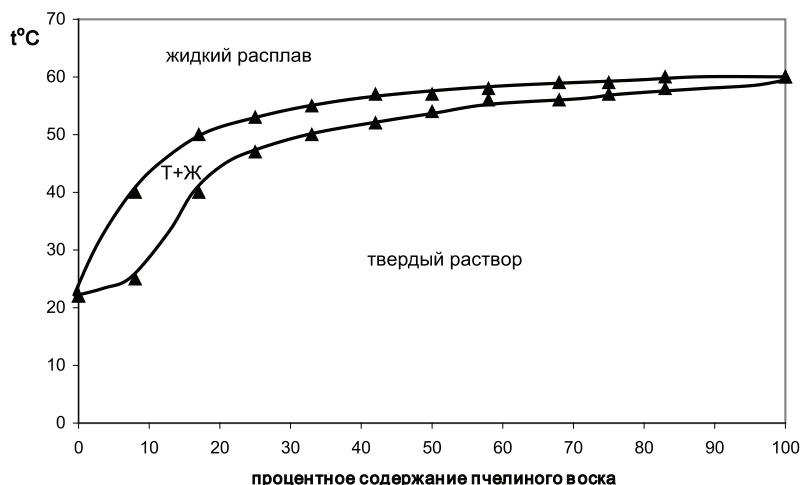


Рис. 3. Диаграмма состояния системы «пчелиный воск – масло какао» ($T + Ж$ – область существования двухфазной системы).

Основы медицинских карандашей должны обеспечивать бóльшую твердость по сравнению с суппозиторными и мазевыми основами. Было показано [4–6], что достаточно перспективным атмосферостойчивым основоносителем является низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ). НМПЭ пластичен, химически инертен, хорошо сочетается с различными вспомогательными веществами органического происхождения и характеризуется достаточной адгезией к коже и слизистым оболочкам. С целью улучшения технологических и биофармацевтических свойств, таких как вязкость, увеличение сродства основы и лекарственного вещества, равномерное распределение лекарственного вещества в объеме основы и равномерность дозирования при мазке карандашом, изучали влияние добавок пентола и вазелинового масла в смесь НМПЭ с парафином. Как следует из приведенной диаграммы состояния (рис. 4), НМПЭ и парафин являются

компонентами, неограниченно смешиваемыми друг с другом в твердом и жидком состоянии. Аналогично уже рассмотренной диаграмме состояния системы «пчелиный воск – масло какао» на диаграмме состояния системы «НМПЭ – парафин» отсутствует эвтектическая точка, а линии ликвидус и солидус пересекаются в точках, соответствующих температурам плавления чистых компонентов. Линия солидус находится на уровне 52°C до содержания НМПЭ 80%. Смеси НМПЭ с парафином с содержанием парафина от 5 до 10% плавятся 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).

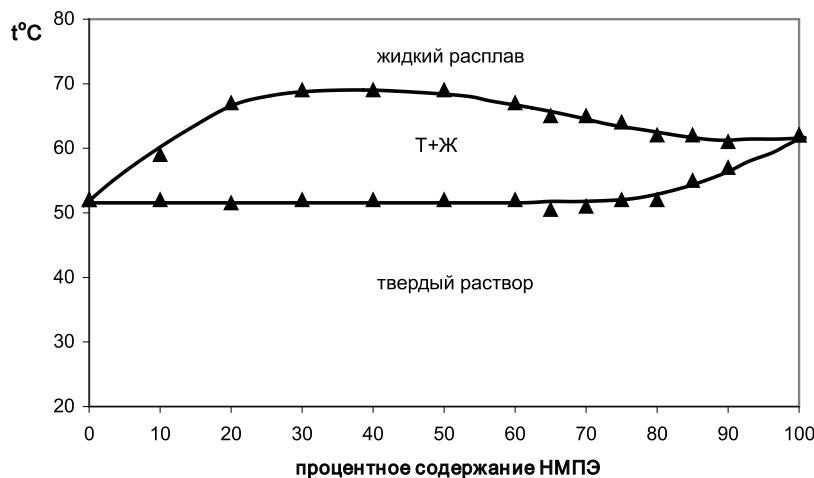


Рис. 4. Диаграмма состояния системы «НМПЭ – парафин» ($T + Ж$ – область существования двухфазной системы)

Лекарственные вещества, вводимые в основу, могут изменить ее механические свойства и температуру плавления [3]. 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 суппозитория 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 (синтомицин), 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 для смесей компонентов, составляющих основу мягких лекарственных форм – ланолина, вазелина и стеариновой кислоты – зависимость температуры затвердевания от состава смеси носит немонотонный характер и имеет точки, в которых температура затвердевания минимальна. Указанные смеси с минимальной температурой застывания не являются эвтектическими, поскольку ланолин, вазелин и стеариновая кислота образуют изоморфные смеси.

2. Смесей пчелиного воска и масла какао, являющиеся основами для изготовления суппозитория, а также смеси низкомолекулярного полиэтилена с парафином как перспективная основа для медицинских карандашей представляют собой смеси компонентов, неограниченно растворимых друг в друге в твердом и жидком состоянии. Экспериментально полученные фазовые диаграммы этих систем не имеют особых точек. Фазовые диаграммы позволяют точно определить соотношение компонентов основы для соблюдения

регламентируемых норм по температурам плавления (размягчения).

3. Введение пентола и вазелинового масла, как вспомогательных компонентов основы в систему «НМПЭ – парафин» расширяет интервал температур плавления, одновременно снижая температуру начала плавления смеси.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII издание. Часть I. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
2. Государственная Фармакопея СССР XI изд. Вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т.1 / Меньшуткина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. и др. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2013. – 328 с.
4. Патент РФ № 2175865.
5. Патент РФ № 2240103.
6. Патент РФ № 2310438.
7. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фармац. вузов и факультетов / под ред. проф. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.

References

1. *Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XII izdanie. Chast' I.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XII edition. Part I] Izdatel'stvo «Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija», 2008. 704 p.
2. *Gosudarstvennaja Farmakopeja SSSR XI izd. Vyp. 1.* [State Pharmacopoeia of the USSR XI edition. Issue 1.] Moscow, Medicina, 1987. 336 p.
3. *Innovacionnye tehnologii i oborudovanie farmacev-ticheskogo proizvodstva. T.1.* [Innovative technologies and equipment pharmaceutical manufacture. V.1] Men'shutkina N.V., Mishina Ju.V., Alves S.V. i dr. Moscow, Izdatel'stvo «BINOM», 2013. 328 p.
4. Patent RU no. 2175865.
5. Patent RU no. 2240103.
6. Patent RU no. 2310438.
7. *Fizicheskaja i kolloidnaja himija: uchebnik dlja farmacev-ticheskijh vuzov i fakul'tetov.* [Physical and colloid chemistry: a textbook for pharmaceutical universities and faculties]. Pod red. prof. Beljaeva A.P. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 700 p.

Рецензенты:

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск;

Колесников О.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 15.05.2014.