

УДК 615.32:615.454.1

## **Галина СЛІПЧЕНКО**

доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0002-5494-335X

## **Олена РУБАН**

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**ORCID:** 0000-0002-2456-8210

**DOI:** 10.33617/2522-9680-2022-2-74

**Бібліографічний опис статті:** Сліпченко Г., Рубан О. (2022). Дослідження стабільності емульгелю з шоломниці байкальської екстрактом сухим у процесі зберігання. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 74–78, doi: 10.33617/2522-9680-2022-2-74

## **ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ЕМУЛЬГЕЛЮ З ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ**

Дослідження стабільності є дуже важливим завданням у процесі розроблення лікарського засобу. Стабільність – це показник якості лікарських препаратів, який забезпечує збереження їх терапевтичних властивостей упродовж декількох років у процесі зберігання.

**Мета роботи.** Дослідження стабільності емульгелю з шоломниці байкальської екстрактом сухим у процесі зберігання.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єкт дослідження – зразки емульгелю з шоломниці байкальської екстрактом сухим у тубах алюмінієвих по 75 г, які були закладені на зберігання у сухому захищеному від світла місці при температурах (5±3) °C та (25±2) °C протягом 27 місяців. У якості тари були використані туби алюмінієві з мембраною і з бушионами (ТУ У 25363020-01-98).

Згідно з фармакопейними вимогами до специфікації на емульгель включені такі розділи: «Опис», «Однорідність», «рН», «Ідентифікація», «Маса вмісту упаковки», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення».

Специфікацію і аналітичні методики розроблено у відповідності з вимогами монографії на дозовані форми (*Derzhavna Farmakopeia Ukrainy Vol. 2*, 2018). Статистичну обробку результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень проводили згідно з вимогами (*Derzhavna Farmakopeia Ukrainy of Ukraine Vol. 2*, 2014).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчено стабільність емульгелю під час зберігання за такими показниками, як: органолептичні і фізико-хімічні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах, рН), якісне і кількісне визначення діючих речовин, середня маса вмісту упаковки, однорідність, герметичність.

Результати експериментального дослідження стабільності отриманого емульгелю за різних температурних режимів були ідентичними упродовж всього терміну зберігання.

**Висновки.** Проведено дослідження стабільності розробленого емульгелю у процесі зберігання та встановлено термін придатності препарату – 2 роки.

**Ключові слова:** *Scutellaria baicalensis*, органолептичні, фізико-хімічні властивості, емульгель, сухий екстракт, стабільність, термін придатності.

## **Halyna SLIPCHENKO**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Factory Medicine Technology, National Pharmaceutical University, str. Pushkinska, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0002-5494-335X

## **Olena RUBAN**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Plant Technology of Drugs, National Pharmaceutical University, str. Pushkinska, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** 0000-0002-2456-8210

**To cite this article:** Slipchenko H., Ruban O. (2022). Doslidzhennia stabilnosti emulheliiu z sholomnytsi baikalskoi ekstraktom sukhym u protsesi zberihannia [Investigation of the Stability of the Emulsion from the *Scutellaria Baicalensis* Extract dry during Storage]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 74–78, doi: 10.33617/2522-9680-2022-2-74

INVESTIGATION OF THE STABILITY OF THE EMULSION  
FROM THE *SCUTELLARIA BAICALENSIS* EXTRACT DRY DURING STORAGE

*The study of stability is a very important task in process of developing a drug. Stability is an indicator of the quality of drugs, which ensures the preservation of their therapeutic properties for several years in the storage process.*

**The purpose of the work.** Investigation of the stability of the emulsion the *Scutellaria baicalensis* extract dry during storage.

**Materials and methods.** The object of the study is samples of emulsion from the *Scutellaria baicalensis* extract dry in aluminum tubes of 75 g, which were deposited in a dry place protected from light at temperatures  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  and  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  for 27 months. Aluminum tubes with membrane and bushings were used as containers (TU U 25363020-01-98).

According to the pharmacopoeial requirements for the emulsion specification, the following sections are included: 'Description', 'Homogeneity', 'pH', 'Identification', 'Mass of packaging content', 'Microbiological purity', 'Quantitative determination'. The specification and analytical methods were developed in accordance with the requirements of the monograph on dosed forms (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy Vol. 2, 2018). Statistical processing of the results of pharmacotechnological, physico-chemical and microbiological studies was carried out in accordance with the requirements (State Pharmacopoeia of Ukraine Vol. 2, 2014).

**Results and discussions.** The stability of the emulsifier during storage according to such indicators as: organoleptic and physicochemical properties (appearance, color, smell, pH), qualitative and quantitative determination of active substances, average mass of packaging content, homogeneity, tightness are studied. The results of the experimental study of the stability of the emulsion obtained at different temperature regimes were identical throughout the shelf life.

**Conclusions.** A study of the stability of the received emulsion in the storage process was carried out and the shelf life of the drug was established – 2 years.

**Key words:** *Scutellaria baicalensis*, organoleptic, physicochemical properties, research, emulsifier, dry extract, stability, shelf life.

**Вступ.** Відсутність на фармацевтичному ринку України рослинних дерматологічних засобів з антимікробною та протизапальною і/або ранозагоювальною дією у формі емульгелю, їх розробка й упровадження у клінічну практику є перспективним завданням сучасної вітчизняної фармації (Yarema, 2020; Slipchenko, 2019; Chauhan, 2019).

Тому на кафедрі заводської технології ліків НФаУ був розроблений склад та технологія емульгелю з шоломниці байкальської екстрактом сухим, якому завдяки наявності флавоноїдів, притаманні протизапальні, ранозагоювальні, антиоксидантні властивості (Slipchenko, 2020). Перевагою розробленого лікарського засобу є поєднання у собі емульсії та гелю, що дозволяє досягти високої біодоступності та стабільності.

**Мета роботи.** Дослідження стабільності емульгелю з шоломниці байкальської екстрактом сухим у процесі зберігання.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єкт дослідження – зразки емульгелю з шоломниці байкальської екстрактом сухим у тубах алюмінієвих, які були закладені на зберігання за двох температурних режимів – в кімнатних умовах  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  та холодильнику  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ . Одразу після приготування і через кожні 6 міс. упродовж 27 міс. зберігання вивчали специфікаційні характеристики емульгелю: органолептичні і фізико-хімічні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах, pH), якісний і кількісний вміст діючих речовин, середню масу вмісту упаковки, однорідність, герметичність.

Окрім того, досліджували реологічні властивості зразків емульгелей протягом зберігання.

Вимірювання реологічних параметрів зразків проводили на ротажному вискозиметрі у системі

коаксіальних циліндрів за методикою (ДФУ II вид., п. 2.2.10 с. 58) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Дослідження проводили за температурою  $(25 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ . За результатами дослідження будували реограми залежності дотичної напруги зсуву ( $\tau$ ) від градієнту швидкості ( $D_{\dot{\gamma}}$ ). За кривою плинності визначали тип течії системи, наявність тиксотропних властивостей, нижню, верхню й екстрапольовану межі плинності, в'язкість.

Проводили вивчення зовнішнього вигляду, однорідності, колоїдної стабільності, термостабільності та pH. Кількісний вміст визначали за сумою флавоноїдів, у перерахунку на байкалін, використовуючи метод абсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці, згідно з ДФУ, II вид., п. 2.2.25.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показники якості емульгелю наведені в табл. 1.

Із метою вивчення стабільності препарату, встановлення умов зберігання і терміну придатності нами було виготовлено та закладено на зберігання 3 серії препарату. Як тара для емульгелю нами були обрані туби алюмінієві з мембраною, які забезпечують герметичність у процесі тривалого зберігання. Такі туби містять мембрану і латексне кільце в хвостовій частині, що забезпечує непроникність туби для повітря. Така тара не пропускає кисень повітря й УФ-проміння та перешкоджає мікробній контамінації у процесі використання.

Туби алюмінієві мають також такі переваги: процеси виробництва, наповнення та закупорювання легко піддаються механізації, емульгель повністю заповнює їх об'єм і під час використання в туби не потрапляє повітря, що дає можливість використовувати вміст туби після її розгерметизації не відразу, а

Таблиця 1

Специфікація емульгелю з екстрактом шоломниці байкальської сухим

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
Властивості		
Опис	Непрозорий, бурувато-жовтого кольору емульгель без сторонніх домішок, зі специфічним запахом	МКЯ п.1 візуально
Однорідність	Емульгель має бути однорідним	МКЯ п. 5, ДФУ, 2.9.40
Випробовування		
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – $10^2$ КУО/мл. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – $10^1$ КУО/мл. Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл. Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	За п. 7 МКЯ ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.8
pH	Від 6,5 до 7,0	За п. 4 МКЯ ДФУ, 2.2.3
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту кожної окремої туби має бути не менше номінальної – 75,0 г	МКЯ, п.5
Ідентифікація		
Сума	На хроматограмі випробованого розчину має спостерігатися основна пляма байкаліну на рівні СРЗР байкаліну	МКЯ, п.2.
флавоноїдів (байкалін)	Повинен мати максимуми поглинання при довжинах хвиль ( $279 \pm 3$ ) та ( $320 \pm 3$ ) нм	ДФУ, II. вид., 2.2.27, метод ТШХ МКЯ, п.2 ДФУ, II. вид., 2.2.25, метод УФ-спектрофотометрія
Кількісне визначення		
Кількісний вміст (сума флавоноїдів у перерахунку на байкалін)	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін має становити не менше 6 мг в одному грамі емульгелю	МКЯ, п.3
Термін придатності	2 роки	

Таблиця 2

Результати дослідження емульгелю у процесі зберігання у тубах алюмінієвих протягом 27 місяців

Показник за проектом МКЯ	Початок досліду	Термін зберігання				
		6	12	18	24	27
при температурі ( $5 \pm 3$ )°C						
Зовнішній вигляд	Непрозорий, бурувато-жовтого кольору емульгель без сторонніх домішок, зі специфічним запахом					
Однорідність	Однорідний за вмістом					
Колоїдна стабільність	Стабільний					
Термостабільність	Стабільний					
Ідентифікація суми флавоноїдів (байкалін)	Максимуми поглинання при довжинах хвиль ( $279 \pm$					
	На хроматограмі випробованого розчину спостерігається основна пляма байкаліну на рівні СРЗР байкаліну					
Кількісний вміст (сума флавоноїдів, у перерахунку на байкалін), мг/г	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін має становити не менше 6 мг в одному грамі гелю					
	9,2 ± 0,12	9,2 ± 0,1	9,21 ± 0,11	9,19 ± 0,09	9,15 ± 0,08	9,18 ± 0,07
pH	6,5 - 7,0					
при температурі ( $25 \pm 2$ )°C						
Зовнішній вигляд	Непрозорий, бурувато-жовтого кольору емульгель без сторонніх домішок, зі специфічним запахом					
Однорідність	Однорідний за вмістом					
Колоїдна стабільність	Стабільний					
Термостабільність	Стабільний					
Ідентифікація суми флавоноїдів (байкалін), мг/г	Має максимуми поглинання при довжинах хвиль ( $279 \pm$					
	На хроматограмі випробованого розчину спостерігається основна пляма байкаліну на рівні СРЗР байкаліну					
Кількісний вміст (сума флавоноїдів, у перерахунку на байкалін)	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін має становити не менше 6 мг в одному грамі гелю					
	9,42 ± 0,12	9,31 ± 0,11	9,35 ± 0,1	9,18 ± 0,08	9,22 ± 0,06	9,17 ± 0,06
pH	6,5 - 7,0					
Маса вмісту туби, г Допустимі відхилення від номінальної маси ± 2,0 г (від 73,0 до 77,0 г)	75,08 ± 0,02	75,58 ± 0,02	75,53 ± 0,02	75,94 ± 0,02	75,54 ± 0,01	75,00 ± 0,01

в міру потреби. Досліджені емульгелі відповідають вимогам Фармакопеї України при вивченні на мікробіологічну чистоту (Slipchenko, 2019; Vu, 2014).

Дослідження на відповідність вимогам проекту МКЯ проводили кожні 3 місяці. Результати аналізу емульгелю наведено в табл. 2.

Експериментальні дослідження стабільності емульгелю довели, що органолептичні та фізико-хімічні характеристики цього препарату не виходять за межі, що закладені в специфікації, протягом 27 міс. зберігання при обох температурних режимах.

Реограми плинущу свіжовиготовлених та після 27 міс. зберігання зразків наведено на рис. Проведені реологічні дослідження дозволяють зробити висновок, що дослідні зразки мали неньютоновський тип течії з визначеною межею плинущості. Також наявні тиксотропні властивості, про що свідчить плавне зростання напруги зсуву зі збільшенням швидкості зсуву до повної руйнації системи. При цьому дана структура рівномірно та швидко відновлюється, що дозволяє говорити про стабільність зразків у всіх інтервалах швидкостей зсуву, що підтверджує також величина механічної стабільності – 1,0. Таким чином, дані реологічних досліджень свідчать про гарні споживчі властивості лікарського засобу. Результати дослідження структурно-механічних властивостей гелю після 27 міс. зберігання (Slipchenko, 2019) свідчать про збереження пластично-пружних і тиксотропних властивостей. Наявність ідентичних петель гістерезису дозволяє стверджувати про відсутність змін реологічних параметрів протягом терміну зберігання.

#### Висновки

1. У результаті вивчення стабільності та умов зберігання розробленого емульгелю встановлено, що протягом досліджуваного термі-

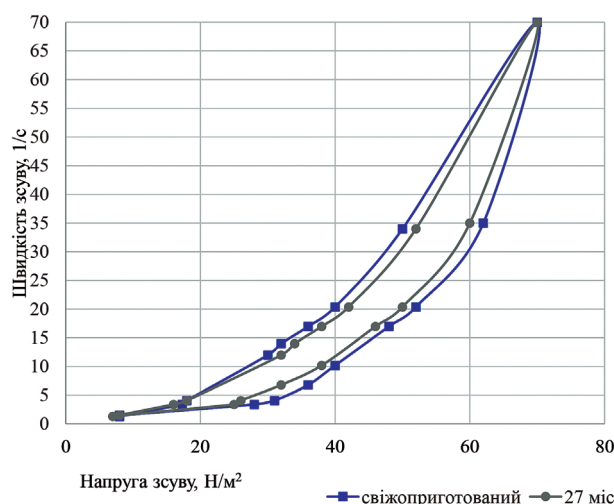


Рис. Реограми плинущу емульгелю: 1 – свіжоприготований; 2 – після зберігання протягом 27 місяців

ну зберігання (27 місяців) усі показники якості (опис, ідентифікація, рН, однорідність, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення) знаходяться в допустимих межах, які закладено в специфікацію на розроблений препарат. На основі отриманих результатів встановлено термін придатності емульгелю та запропоновано умови зберігання – в алюмінієвих тубах при кімнатній температурі.

2. Визначено реологічні показники емульгелю в процесі зберігання та встановлено, що досліджуваний емульгель належить до неньютоновського типу пластичних рідин і проявляє тиксотропні властивості, які не змінюються в процесі зберігання, та коефіцієнт механічної стабільності залишається без змін в межах 1,0.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Chauhan, S. B., Naved, T., and Parvez, N. (2019). Formulation development and evaluation of proniosomal gel of ethinylestradiol and levonorgestrel for antifertility treatment. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12, 364-8. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i1.29546>.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy Vol. 2 (2018). Kharkiv : Derzhavne pidpriyemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 416. [Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с].
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy Vol. 2. (2014). Kharkiv : Derzhavne pidpriyemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1125 [Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 1125 с].
- Slipchenko G. D., Osolodchenko T. P., Ruban O. A. (2019). Study of antibacterial properties of the emulgel with scutellaria baicalensis extract. *Annals of Mechnikov Institute*, 4, 45–50. doi: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami\\_2019\\_4\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2019_4_7).
- Slipchenko G. D., Ruban O. A., Kolisnyk T. Ye. (2019). The study of the expediency of developing a new semi-solid drug based on the extract of Scutellaria baicalensis. *Social Pharmacy in Health Care*, 5(4), 58–65. doi: .
- Slipchenko H.D., Ruban O.A. (2020). Doslidzhennia zi stvorennia m'iakoho likarskoho zasobu z sukhym ekstraktom sholomnytsi baikal'skoi. *Farmatsevtichniy chasopys*. 1, 21–27. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10976> [Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. (2020). Дослідження зі створення м'якого лікарського засобу з сухим екстрактом шоломниці байкальської. *Фармацевтичний часопис*. 1, 21–27].