

PHARMACY

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ЛІКАРСЬКОГО КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ПРОТИ АКНЕ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ

К.фарм.н. *Лисянська Г. П.*, к.фарм.н. *Ал Зедан Фаді*
Україна, м. Запоріжжя, Запорізький державний медичний університет

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112019/6777

ARTICLE INFO

Received: 23 September 2019
Accepted: 08 November 2019
Published: 30 November 2019

KEYWORDS

acne disease,
thyme oil,
cosmetics,
excipients.

ABSTRACT

Acne (acne vulgaris) is a long-term skin disease involving the hair follicles and oil glands. Nowadays the phytomedicines are preferable for acne treatment. The aim of this work is choosing of excipients for antiacne cosmetics with thyme oil. Thyme oil concentration was 0,25% for all compositions. Carbopol 940, Sodium carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose and PEG were chosen as the bases for gels with thyme oil. All formulations were examined by uniformity and pH tests. Franz diffusion cells were used for investigation of thyme oil releasing by the equilibrium dialysis method. It was established that Carbopol 940 had the highest value of thyme oil releasing from the gel composition.

Citation: Лисянська Г. П., Ал Зедан Фаді. (2019) Obgruntuvannia Vyboru Dopomizhnykh Rechovyn u Skladi Likarskoho Kosmetychnoho Zasobu Proty Akne z Efirnoiu Oliieiu Chebretsiu. *World Science*. 11(51), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112019/6777

Copyright: © 2019 Лисянська Г. П., Ал Зедан Фаді. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Акне (вугрова хвороба) – хронічне захворювання волосяних фолікулів та сальних залоз. Зазвичай висипання з'являються у дитинстві або на початку десяти років, однак навіть після дорослішання приблизно 25% дорослих чоловіків і 50% дорослих жінок можуть стикатися з проявами акне у деякі періоди свого життя. При лікуванні вугрової хвороби надають перевагу препаратам на основі рослинних компонентів, які проявляють антисептичну дію, через те, що вони при правильному дозуванні практично нетоксичні, нешкідливі, характеризуються доступністю сировини, ефективні та у деяких випадках завдяки комплексній дії не мають конкурентів. За даними закордонних учених ефірна олія чебрецю є перспективним компонентом для топічних засобів лікування вугрової хвороби. [1-5]

Згідно літературних даних мінімальна концентрація олії чебрецю, що пригнічує ріст *P. acne*, складає 0,016%-0,02% відповідно (розчин у твін-80 і твін-20). За проведеними дослідженнями закордонних учених найбільша бактерицидна активність для олії чебрецю складала 0,25%. Враховуючи наведені дані було обрано концентрацію ефірної олії чебрецю для експериментальних композицій 0,25%. [6,7]

Для обґрунтування раціонального складу лікарських косметичних засобів використовували біофармацевтичні підходи. Завдяки оптимальному вибору основи можна значною мірою управляти рівнем терапевтичного ефекту. Тому першочерговим завданням став вибір основи-носія для м'якої косметичної лікарської форми.

У зв'язку з тим, що зовнішні топічні засоби рекомендується застосовувати при легкій та помірній тяжкості акне, доцільно обирати в якості основи-носія гідрофільний гель, що легко

всмоктується та не чинить резорбтивного ефекту, а впливає переважно на епідерміс (папули). Цим вимогам відповідають розчини високомолекулярних сполук (ВМС) природного (альгінати, хітозани), синтетичного (карбомери, проксаноли, поліетиленоксиди (ПЕО)) та напівсинтетичного (метилцелюлоза та її похідні) походження. При виборі гелеутворювача враховували можливість впливу на деякі властивості шкіри, концентрацію гелеутворення, реологічні властивості утворених розчинів. Наприклад, концентрація гелеутворення для метилцелюлози складає 3-5%, а її похідної сполуки як натрій карбоксиметилцелюлози (натрій КМЦ) 1-3%. Чим меншим є вміст ВМС, тим більш тонким шаром розподіляється гель на поверхні шкіри, не утворюючи плівки та не викликаючи відчуття стягнутості шкіри. Також потрібно відзначити, що у фармацевтичній практиці широко застосовуються альгінати (натрієві та калієві солі альгінових кислот). Вони легко розчиняються у воді з утворенням високов'язких розчинів. Але у якості гелеутворювачів себе не виправдовують, бо створюють липку масу, тому їх застосовують у комбінації з іншими ВМС. Також за даними літератури природні гелеутворювачі (хітозани, каррагинати та ін.) мають здатність стимулювати клітковий поділ, тому раціональним є використання їх у косметичних засобах для зрілої шкіри. Відповідно до відомостей про формування епідермісу залежно від віку можна говорити, що застосування природних гелеутворюючих систем у косметичній для молодих людей не є доцільним через те, що проблеми шкіри у цьому віці пов'язані зі збільшенням концентрації гормонів, які викликають прискорений поділ кліток і, тим самим, порушують рівновагу процесів формування епідермісу. Тому включення природних полімерів до складу косметичних засобів для підлітків та юнацтва може посилити швидкість кліткового поділу і загострити проблеми шкіри, які виникають переважно у віці 10-15 і 20-25 років, у тому числі і акне. [8,9]

Мета роботи: провести дослідження з обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі лікарського косметичного засобу проти акне з ефірною олією чебрецю.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовували ефірну олію чебрецю («Ароматика», Україна), гліцерин (Німеччина), твін-80 (Німеччина), поліетиленоксиди 400 і 1500 (Україна), натрій КМЦ (Німеччина), гідроксиетилцелюлоза (Німеччина), карбомер 940 (Італія), вода очищена (ДФУ II вид.).

Для експерименту було відібрано гелеутворювачі, які досить широко застосовуються у складі лікарських гелів та дозволені для застосування на території України синтетичного та напівсинтетичного походження. Склад композицій представлений у табл. 1. Ефірну олію чебрецю вводили до складу гелів у вигляді розчину у твіні-80. Концентрація твіну-80 у всіх композиціях 2%. В якості пластифікатора та для попередження висихання до основ на водних розчинах гелеутворювачів додавали 5% гліцерину.

Таблиця 1. Матриця планування експерименту

№ композиції / інгредієнти	1	2	3	4
1	2	3	4	5
Олія чебрецю	0,25	0,25	0,25	0,25
Твін-80	2	2	2	2
Гліцерин	5	5	5	-
Натрій КМЦ	3	-	-	-
Гідроксиетилцелюлоза	-	3	-	-
Карбомер 940	-	-	0,1	-
Розчин натрію гідроксиду 10%	-	-	0,4 мл	-
ПЕО-400	-	-	-	52,8
ПЕО-1500	-	-	-	35,2
Вода очищена	До 100	До 100	До 100	До 100

Композицію 1 на основі натрій-карбоксиметилцелюлози, готували в два етапи. Спочатку порошок високомолекулярної сполуки, гелеутворювач, заливали водою очищеною, нагрітою до температури 70-80°C для його прискореного набухання. Потім через 40-60 хвилин до гелю, що утворився, додавали пластифікатор (гліцерин). Суміш перемішували до отримання гелю з однорідною консистенцією, при цьому знижуючи температуру композиції до кімнатної.

Композиція 2 на основі карбомеру готували шляхом нейтралізації розчином натрію гідроксиду гелю карбомеру. Останній отримували розчиненням полімеру у воді при температурі

70-80°C і подальшим додаванням при перемішуванні пластифікатора гліцерину. Потім суміш ретельно перемішували до однорідності, охолоджуючи при цьому до температури 20-25°C.

Композиція 3 з гідроксиетилцелюлозою готували наступним чином: наважку полімеру заливали невеликою кількістю (15-20%) води очищеної на 2 год, після чого додавали залишок води, нагрівали до 80-90°C та перемішували до повного розчинення.

Для приготування композиції 4 сплавили ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні 4:6, додавали підігріту воду, перемішували.

Твіновий розчин ефірної олії додавали до охолоджених композицій, перемішували.

Результати. Виготовлені гелі досліджувались за органолептичними показниками, однорідністю, рН. За результатами всі композиції були однорідними, композиції №1-2 – прозорі, №3 – з легкою опалесценцією, №4 – білуватого кольору, з характерним запахом олії чебрецю. Визначений рН для всіх гелів знаходився у межах 5,4-7,0, тобто у діапазоні, що не викликає неприємних відчуттів і не подразнює шкіру.

Вплив складових основ на біофармацевтичні характеристики гелів досліджували методом рівноважного діалізу у чарунках вертикальної дифузії (Франца) об'ємом 25 мл на дев'яти позиційній станції (SESGmbH, Німеччина). Верхня камера для зразка заповнювалась 1,0 г досліджуваного гелю, рецепторна – водою очищеною, у якості напівпроникної мембрани застосовували целюфанову плівку марки «Купрофан». Температура проведення дослідження – 32°C±0,5°C, що відповідає звичайним умовам поверхні шкіри. [10,11] Час дослідження – 30 хв. Для кожної композиції проводились 3 повтори. Під час діалізу розчини у рецепторній камері перемішувались за допомогою магнітних мішалок. Після відбору зразків визначали концентрацію тимолу, що вивільнився. Для визначення кількісного вмісту олії застосовували описану у літературі модифіковану методику визначення тимолу (основний компонент олії чебрецю) у лікарській рослинній сировині спектрофотометрично за продуктами кольорової реакції з 5% водним розчином натрію нітриту у кислому середовищі розчину кислоти хлоридної 1 н. протягом 30 хв з наступним додаванням 10% розчину натрію гідроксиду. [12-14] При цьому утворюється продукт жовтого кольору з максимумом поглинання при 388 нм. Оптичну густину розчинів визначали на спектрофотометрі UV-2600 (190-1100 nm), Shimadzu Corporation (Японія). Концентрація визначали за калібрувальним графіком за тимолом. Результати представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Результати визначення концентрації тимолу у діалізатах (%)

№ композиції	Вміст тимолу у діалізаті	№ композиції	Вміст тимолу у діалізаті
1	0,0008	3	0,0010
	0,0008		0,0010
	0,0009		0,0012
2	0,0014	4	0,0006
	0,0016		0,0006
	0,0018		0,0007

Після обробки даних табл. 2 дисперсійним аналізом за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel 2010 було зроблено висновок, що від основи здійснює значимий вплив на вивільнення активних компонентів ефірної олії чебрецю з експериментальних композицій, тому що $F_{\text{експерименту}} > F_{\text{таблична}}$ (табл. 3). [15]

Таблиця 3. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експерименту}}$	$F_{\text{таблична}}$
Вид основи	3	0,14e10 ⁻⁶	0,47e10 ⁻⁶	37,6	3,6
Помилка	8	0,1e10 ⁻⁶	0,01e10 ⁻⁶	-	-
Загальна сума	11	1,50e10 ⁻⁶	-	-	-

Після перевірки за допомогою множинного рангового критерію Дункана визначені основи, які забезпечують найбільше вивільнення активних сполук, а саме карбомер 940 забезпечує найкращі показники, дещо менші – гідроксиетилцелюлоза, потім натрій карбоксиметилцелюлоза, а найнижчі показники продемонструвала поліетиленоксидна основа.

Висновки. 1. За результатами дослідження встановлено, що вид основи здійснює значимий вплив на вивільнення активних компонентів ефірної олії чебрецю з експериментальних композицій.

2. Було визначено, що найбільш повне вивільнення активних компонентів ефірної олії чебрецю з експериментальних композицій забезпечує гель на основі карбомеру 940, а найменше - поліетиленоксидна основа.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cosmetic Formulation of Skin Care Products (Cosmetic Science And Technology Series, Vol. 30), 1st ed. Taylor & Francis Group., 2006. 426 p.
2. Тихонов О. І., Бобро С. Г., Шпичак О. С., Аналіз українського ринку лікарських препаратів для лікування акне легкого та середнього ступеня тяжкості. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2016; 4 (2): 71-78.
3. Супрун Э. В., Пиминев А. Ф. Актуальные вопросы наружного лечения угревой болезни. Аптека. 2013; 39 (910). URL: <https://www.apteka.ua/article/255018>.
4. Ярних Т. Г., Буряк М. О., Петровський М.О. Роль ефірних олій в комплексній терапії акне. Фітотерапія. 2014; 4: 31-34.
5. Фуклева Л. А. Пучкан Л. А. Изучение состава и возможность использования чебреца обыкновенного и крымского в фармацевтической практике. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. 2013; 18 (161), 23: 207-210.
6. Zu Y., Yu H., Liang L., Fu Y., Efferth T., Liu X., Wu N. Activities of Ten Essential Oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 Cancer Cells. *Molecules*. 2010; 15: 3200-3210. doi: 10.3390/molecules15053200.
7. Orchard A., Sandy van Vuuren. Commercial Essential Oils as Potential Antimicrobials to Treat Skin Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 20. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4517971>.
8. Косметические кремы и эмульсии: состав, получение, методы испытаний / пер. с немц. А.С. Филипова, под ред. М.Ю. Плетнева. М. : ООО «Фирма Клавель» / Издательский дом «Косметика и медицина», 2004. 272 с.
9. Децина А. Н. Теория мягких косметологических воздействий. Современная косметология. Новосибирск, 2001. 505 с.
10. Praveen Gaddam, Muthuprasanna P., Suriyaprabha K., Manojkumar J., Bharghav Bhushan Rao, Raju Jukanti. Diffusion cells for measuring skin permeation in vitro. *MSAIJ*. 2009; 5 (3): 277-287.
11. Ng S. F., Rouse J. J., Sanderson F. D., Meidan V., Eccleston G. M. Validation of a Static Franz Diffusion Cell System for In Vitro Permeation. *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11 (3): 1432-1441. doi: 10.1208/s12249-010-9522-9.
12. Backheet E. Y. Micro determination of eugenol, thymol and vanillin in volatile oils and plants. *Phytochemical Analysis*. 1998; 9 (3): 134-140. doi: 10.1002/(sici)1099-1565(199805/06)9:3<134::aid-pca398>3.0.co;2-9.
13. Блинникова А. А. Спектрофотометрия и фотоколориметрия в анализе лекарственных средств. Томск, 2005. 96 с.
14. Лисянська Г. П., Ал Зедан Фаді, Мартинюк А. І. Практичне застосування спектрофотометрії для визначення тимолу ефірної олії чебрецю у складі гелів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвячених Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодні та перспективи» (Київ, 16-17 травня 2019 р.). Київ, 2019; 44-45.
15. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І., Вронська, Л. В., Гурєєва, С. М. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.