

Propolio ekstrakto komponentų atsipalaidavimo iš emulsinių dispersijų tyrimai

Kristina Ramanauskienė, Modestas Žilius, Vitalis Briedis

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Klinikinės farmacijos katedra

Raktažodžiai: emulsinė dispersinė sistema, klampa, propolis, in vitro biofarmacinis vertinimas.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Pagrindo sukūrimas yra vienas pagrindinių uždavinių kuriant pusiau kietąją vaisto formą, skirtą išoriniam vartojimui. Pusiau kietojo preparato stabilumą saugojimo metu galima prognozuoti remiantis klamos tyrimais. Tinkama pusiau kietojo preparato pagrindo sudėtis lemia jo stabilumą ir reikiamą vaistinės medžiagos atsipalaidavimo kinetiką. Įvertinant kremų technologiją, ypač kompleksinių vaistinių medžiagų (pvz., skystųjų, tirštųjų, sausųjų ekstraktų) įterpimo į pagrindą sudėtingumą, aktualios išlieka kremų pagrindų sudėties paieškos, norint išvengti ilgai trunkančių šildymo bei lydymo procesų. Tirštasis propolio ekstraktas, pasižymintis antimikrobiniu, antivirusiniu, priešuždegiminiu bei antioksidaciniu poveikiu, buvo pasirinktas kaip kompleksinė biologiskai veiklioji medžiaga kuriamos emulsinės dispersinės sistemos tyrimams.

Tyrimų tikslas buvo nustatyti fizikinių ir cheminių savybių bei veikliųjų medžiagų išsiskyrimo greičio iš modeliujamos vaisto formos in vitro rodiklio tarpusavio priklausomybę ir, remiantis tuo, pagrįsti emulsinio (vanduo-aliejus) kremo sudėties ir technologijos priimtinumą.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Propolio tirštasis ekstraktas (1–3 proc. nuo bendrosios sistemos masės) buvo įterptas į emulsinę sistemą vanduo-aliejus. Modelinių emulsinių sistemų kokybę įvertinta pagal jų klampą, polifenolinių junginių kiekį bei jų išsiskyrimo iš pagrindo greitį pritaikius in vitro modelį. Polifenolinių junginių kiekis $\mu\text{g/ml}$ apskaičiuotas pritaikius ferulo rūgšties standartinę kalibracinę kreivę, naudojant spektrofotometrinį metodą.

Rezultatai. Tyrimų duomenimis, tinkama emulsiklio koncentracija, būtina modeliuoti homogenišką, stabilią pusiau kietąją emulsinę sistemą su propolio tirštuoju ekstraktu, yra nuo 3 iki 12 proc. Klamos tyrimai parodė, kad emulsiklio kiekis modeliujamose pusiau kietosiose sistemose turi įtakos jų klampai ir beveik nekeičia polifenolinių junginių išsiskyrimo iš kremo matricos greičio. Tyrimais nustatyta, kad tirštasis propolio ekstraktas emulsinėse sistemose klamos pokyčiui turi mažiau įtakos nei kremo temperatūra.

Išvada. Patvirtinta, kad klamos pokytis emulsinėse dispersinėse sistemose, didėjant temperatūrai, neturėjo įtakos modelinių dispersinių sistemų stabilumui, o tai būtina įvertinti nustatant modeliujamų preparatų laikymo sąlygas jų saugojimo metu.

Įvadas

Farmacinių preparatų pagrindas yra aktyvus veiksnys, turintis įtakos vaistinių medžiagų atsipalaidavimo iš vaisto formos procesams ir absorbcijai per biologines membranas, o tai turi didelę įtaką farmacinio preparato farmakokinetiniams parametrams. Todėl pusiau kietųjų preparatų pagrindų kūrimas ir pritaikymas konkrečiam tikslui išlieka aktualu mokslinių tyrinėjimų srityje. Pastaruoju atveju pagrindu dažniau pasirenkamos emulsinės dispersijos sistemos, nes toks pusiau kietasis farmacinis preparatas lengviau tepamas, yra mažiau riebus nei įprastas tepalas, o garuojanti vandeninė fazė vėsina karščiuojantį audinį (1). Emulsinių kremų pagrindai turėtų užtikrinti biologiskai veikliųjų medžiagų

skvarbą į gilesnius odos sluoksnius (2, 3). Modeliuojant emulsinius pagrindus, sudėtinga prognozuoti jų funkciją odoje, vaistinės medžiagos absorbcijoje, nes tai priklauso nuo jos pasiskirstymo tarp emulsijos fazių, pridėtų konservantų, galimos fazių inversijos arba emulsijos suirimo užtepus jos ant odos. Emulsinių dispersijų stabilumą užtikrina paviršiu aktyviosios medžiagos (PAM), o vaistinė medžiaga gali pasiskirstyti tarp PAM formuojamų micelinių ir nemicelinių pseudofazių (4, 5). Vaistinių medžiagų difuzija iš emulsinės dispersinės sistemos gali būti lėtesnė dėl pačios sistemos kompleksinės prigimties, nes tai sudaro sąlygas vaistinėms medžiagoms, nešikliams ir pagalbinėms medžiagoms formuoti įvairias fizines struktūras (1). Tinkamas kremo pagrindo

Correspondence to K. Ramanauskienė, Department of Clinical Pharmacy, Medical Academy, Lithuanian University of Health Science, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: kristinaraman@gmail.com

Adresas susirašinėti: K. Ramanauskienė, LSMU MA Klinikinės farmacijos katedra, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lietuva. El. paštas: kristinaraman@gmail.com

do sudėties parinkimas užtikrina lengvą tekėjimą iš talpyklių, gerą pasiskirstymą (tepumą) ant paviršių ir apsaugo nuo fazių segregacijos (6). Tepumas priklauso nuo ingredientų santykio, daugiausia nuo jų fizikinių ir cheminių bei joslinių savybių. Tepumas turi įtakos pusiau kietųjų vaistų formų vietiniam arba sisteminiam veikimui, nes geresnis tepumas užtikrina didesnę fazių sąlyčio paviršių ir taip užtikrina efektyvesnę skvarbą ir absorbciją. Vaistinės medžiagos fizikinės ir cheminės savybės vietinio vartojimo vaistų formose apsprendžia tos vaistinės medžiagos skvarbą per odą iš pritaikytos nešiklio matricos (7, 8). Šis procesas kartu ir vaisto vietinis bioprieinamumas priklauso nuo vaistinės medžiagos kiekio, difunduojančio iš vaisto formos ir patenkančio ant odos paviršiaus, kuris gali būti absorbuotas į odą. Todėl būtina įvertinti modeliuojamos vaisto formos stabilumą apibūdinančias reologines savybes (9–11). Pagal reologinių tyrimų duomenis galima prognozuoti pusiau kietosios vaisto formos stabilumą saugojimo metu. Netinkama pagrindo sudėtis gali sąlygoti preparato nestabilumą, o dėl to bus neefektyvus vaistinės medžiagos atsipalaidavimas. Įvertinant kremų technologiją, ypač kompleksinių vaistinių medžiagų (pvz., skystųjų, tirštųjų, sausųjų ekstraktų) įterpimo į pagrindą sudėtingumą, aktualu kremų pagrindų gamybai naudoti komponentus, kurie padeda išvengti ilgai trunkančio šildymo. Efektyvūs technologiniai procesai trumpina gamybos laiką, mažina gamybos kaštus, išvengiama temperatūros pokyčių, preparatų nestabilumo.

Emulsinės dispersinės sistemos tyrimams pasirinkta veiklioji medžiaga – tirštasis propolio ekstraktas, kuris pasižymi antimikrobinu, antivirusiniu, priešuždegiminiu bei antioksidaciniu veikimu (12–15). Drėkinamąsias ir maitinamąsias kremo savybes lemia emulsinio kremo pagrindo komponentai.

Tyrimų tikslas buvo vandens-aliejaus emulsinio kremo su propoliu sudėties parinkimas, remiantis fizikinių ir cheminių savybių bei propolio ekstrakto komponentų atsipalaidavimo greičio iš modeliuojamos vaisto formos *in vitro* tyrimais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimų medžiaga – pusiau kietoji vanduo-aliejus emulsinė sistema ir biologiškai aktyvus komponentas – propolio tirštasis ekstraktas, įterptas į emulsinę sistemą, o jo kiekis buvo nuo 1 iki 3 proc. Emulsinis pagrindas buvo gaminamas naudojant sudėtinį emulsiklį izopropilo palmitatą ir poliglicerolio esterį (Hansen ir Rosenthal KG, Vokietija), kurio kiekis buvo nuo 3 ir 12 proc. bendrojo pagrindo svorio. Emulsinės sistemos pagrindo hidrofobinę fazę sudarė polietileno ir vazelino aliejaus mišinys (Hansen ir Rosenthal KG, Vokietija), į kurį buvo įterpiama glicerolio. Pagaminto propolio dispersinė sistema tirta mikroskopu „Motic“ (Motic Instruments,

Inc., Honkongas) didinimas 100 kartų, programinė įranga „Motic imagges 1000“, fotografuota kamera „Motic Moticom 1000“ ir vertintas suformuotos emulsinės sistemos dispersiškumas.

Propolio kremo technologija. Atitinkamas kiekis riebalinės fazės ir emulsiklio maišoma iki vienalytės masės. Į riebalinės fazės ir emulsiklio mišinį įterpiama glicerolio ir homogenizuojama rankomis. Po to disperguojama 1, 2 arba 3 proc. propolio tirštojo ekstrakto. Masė šildoma iki 50°C temperatūros, pridant išgryninto vandens ir emulguojama iki pagaminamas tirštojo propolio ekstrakto kremas.

Klamos nustatymas. Kremų klampa (Pa) nustatyta viskozimetru SV-10 (A&D Company, Limited, Japonija).

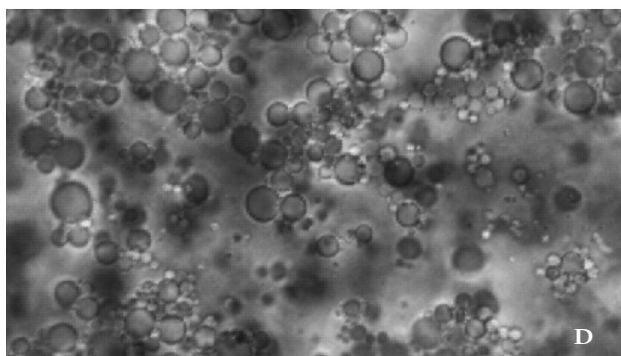
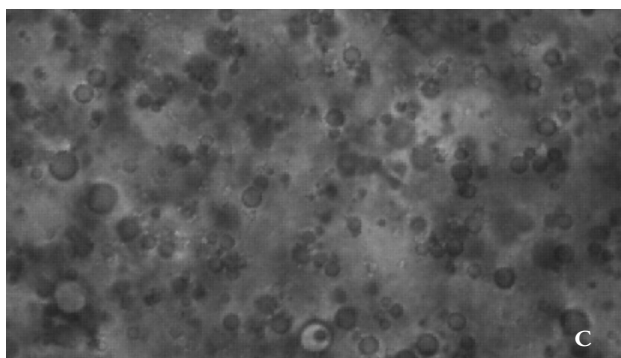
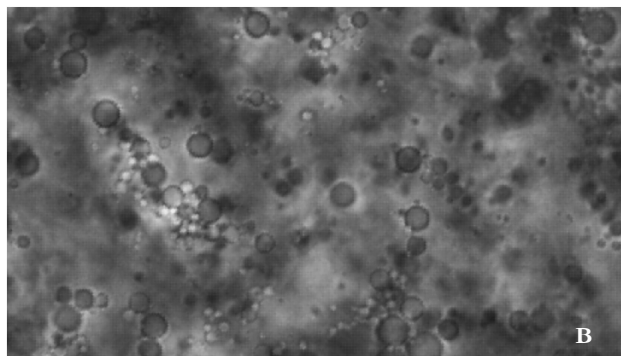
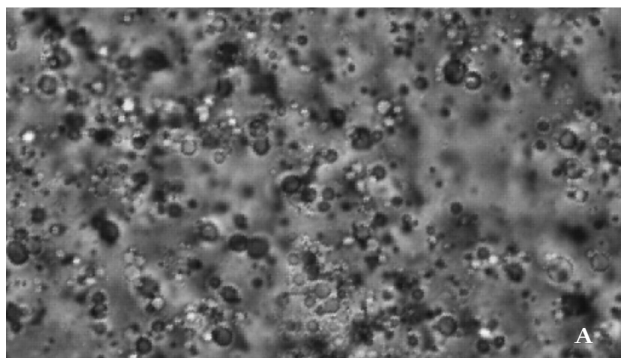
Polifenolinių junginių kiekio nustatymas spektrofotometrinio metodu (16, 17). Standartizuoto 10,0 g tirštojo propolio ekstrakto kremo tirpinama 50 ml etanolio 80 proc. Bandiniai laikomi 21 val. –12°C aplinkos temperatūroje. Ištirpinti bandiniai filtruojami ir 5 ml tiriamojo tirpalo pilama į 50 ml matavimo kolbą, kurioje yra 15 ml vandens ir 4 ml Folin-Ciocalteu reagento. Tada pridedama 6 ml natrio karbonato 20 proc. tirpalo ir pilama vandens iki 50 ml. Pagamintas tirpalas paliekamas 2 val. Absorbcija matuojama 765 nm bangos ilgyje. Polifenolinių junginių kiekis (µg/ml) apskaičiuojamas pagal ferulo rūgšties standartinę kalibracinę kreivę. Standartinė kalibracinė kreivė sudaroma tirpinant ferulinę rūgštį 40–240 µg/ml.

Polifenolinių junginių išsiskyrimo iš pusiau kietųjų emulsinių sistemų tyrimas. Pasvertas kremo bandinys (0,850±0,001 g) talpinamas į difuzijos celę su Cuprophan natūralios celiuliozės membrana (Medicell International Ltd., Didžioji Britanija) ir užpilama 70 ml išgryninto vandens (akceptorinė fazė). Pastoviai maišoma vandens vonelėje esant 37°C temperatūrai. Po 1, 2, 4 ir 6 val. imami 1 ml mėginiai, kurių kiekvienas talpinamas į 25 ml matavimo kolbą su 5 ml vandens ir 4 ml Folin-Ciocalteu reagento. Po to į kolbą pridedama 6 ml natrio karbonato 20 proc. tirpalo ir pripilama vandens iki 25 ml žymos. Paruoštas tirpalas paliekamas 2 val. stovėti. Absorbcija matuojama 765 nm bangos ilgyje.

Tyrimų rezultatai

Mikroskopinių tyrimų duomenimis, emulsinės sistemos su 3 proc. emulsiklio struktūroje lašelių dydis yra mažesnis nei 4 µm (1 pav. A). Kitų trijų emulsinių sistemų, kurių sudėtyje yra 5, 10, 12 proc. emulsiklio, lašelių dydis yra nuo 0,5 iki 6 µm (1 pav., B, C ir D).

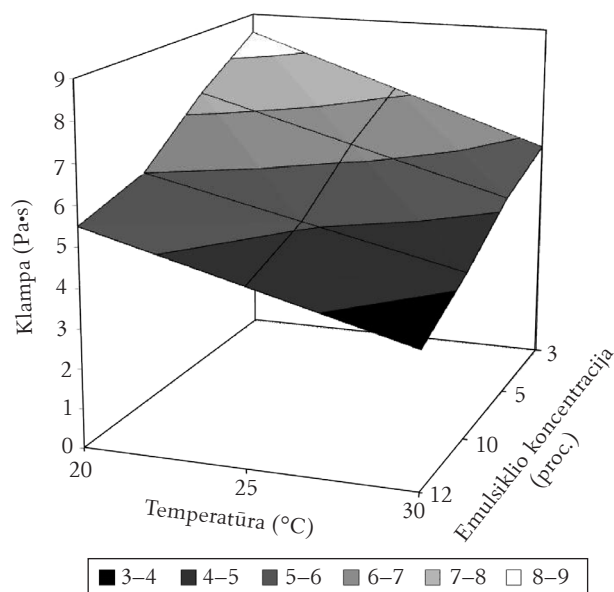
Sumodeliuotų emulsinių kremų pagrindų stabilumas vertintas tiriant jų klamos priklausomybę nuo emulsiklio kiekio ir temperatūros pokyčio (2 pav.). Didėjant temperatūrai nuo 20 iki 30°C, emulsinės sistemos su 3 proc. emulsiklio klampa



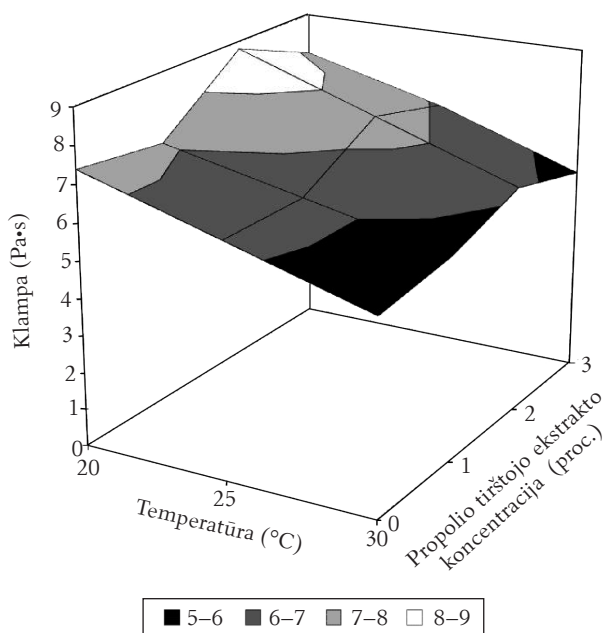
1 pav. Modeliuojamos emulsinės sistemos (mikroskopinės nuotraukos, $\times 100$ kartų)

A – su 3 proc. emulsiklio struktūra, B – su 5 proc. emulsiklio struktūra, C – su 10 proc. emulsiklio struktūra, D – su 12 proc. emulsiklio struktūra.

kito nuo 8,50 iki 5,80 Pa·s. Kai emulsinės sistemos sudėtyje yra 5 proc. emulsiklio, klampa kito nuo 7,40 iki 5,20 Pa·s. Emulsinių sistemų, savo sudėtyje turinčių 10 ar 12 proc. emulsiklio, klampa kito atitinkamai nuo 6,00 iki 4,20 Pa·s ir nuo 5,50 iki 3,40



2 pav. Modeliuojamų emulsinių sistemų klamos priklausomybė nuo temperatūros ir emulsiklio koncentracijos pagrindu



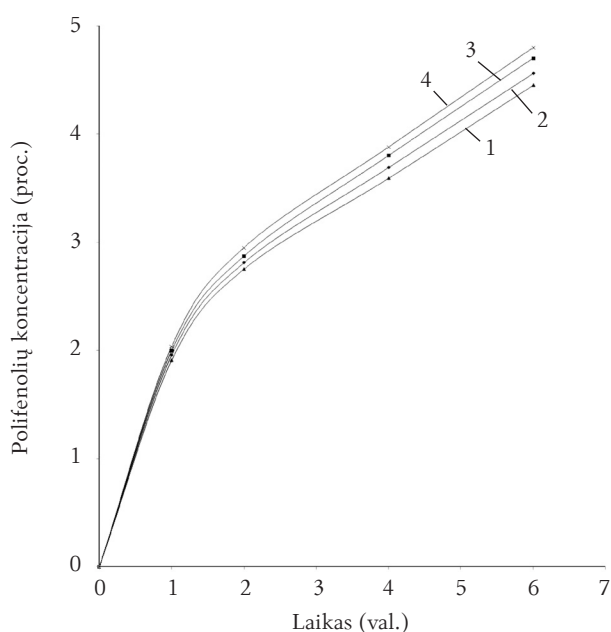
3 pav. Pusiau kietosios emulsinės sistemos klamos priklausomybė nuo temperatūros ir propolio tirštojo ekstrakto kiekio

Pa·s. Esant 25°C temperatūrai, klampa buvo 7,15, 6,30, 5,10 ir 4,45 Pa·s, kai emulsiklio koncentracija sistemoje buvo atitinkamai – 3, 5, 10 ir 12 proc.

Tirta ir emulsinių kremų su propoliu klamos priklausomybė nuo temperatūros pokyčio ir propolio tirštojo ekstrakto kiekio emulsiniame kreme (3 pav.). Emulsinė sistema su 5 proc. emulsiklio buvo pasirinkta vertinant emulsinių kremų su propoliu klampą. Didėjant temperatūrai nuo 20 iki 30°C, emulsinio kremo su 1 proc. propolio ekstraktu klampa kito nuo 7,10 iki 5,50 Pa·s. Kai emulsinio kremo sudėtyje buvo 2 proc. propolio ekstrakto,

klampa kito nuo 8,80 iki 6,20 Pa·s. Emulsinio kremo, savo sudėtyje turinčio 3 proc. propolio ekstrakto, klampa kito nuo 7,87 iki 5,59 Pa·s. Esant 25°C temperatūrai, klampa buvo 6,30, 7,50 ir 6,90 Pa·s, kai tirštojo propolio ekstrakto koncentracija kreme buvo atitinkamai – 1, 2 ir 3 proc.

Biofarmaciniais propolio polifenolinių junginių atpalaidavimo greičio iš sumodeliuotų emulsinių sistemų tyrimais nustatyta, kad visais tirtais atvejais per pirmąją valandą polifenolių atpalaidavimas vyksta intensyviausiai – akceptorinėje fazėje jų koncentracija siekė iki 2 proc. nuo viso kiekio. Vėliau atpalaiduojamas kiekis mažėjo. Po 6 val. tyrimo polifenolių koncentracija akceptorinėje fazėje siekė 4,57, 4,42, 4,67 ir 4,82 proc. (pagal ferulo rūgštį), kai emulsiklio koncentracija sistemoje buvo atitinkamai – 3, 5, 10 ir 12 proc. (4 pav.).



4 pav. Polifenolinių junginių išsiskyrimo iš pusiau kietųjų emulsinių sistemų įvertinant emulsiklio kiekio įtaką, tyrimo duomenys

1 – pusiau kieta emulsinė sistema su 3 proc. izopropilo palmitato ir poliglicerolio esterio mišiniu; 2 – pusiau kieta emulsinė sistema su 5 proc. izopropilo palmitato ir poliglicerolio esterio mišiniu; 3 – pusiau kieta emulsinė sistema su 10 proc. izopropilo palmitato ir poliglicerolio esterio mišiniu; 4 – pusiau kieta emulsinė sistema su 12 proc. izopropilo palmitato ir poliglicerolio esterio mišiniu.

Rezultatų aptarimas

Pagamintų eksperimentinių propolio emulsinio kremo serijų dispersinės sistemos mikroskopiniai tyrimai patvirtino visų jų panašų dispersiškumą, todėl galima buvo daryti prielaidą, kad biologiškai aktyviųjų junginių atsipalaidavimui didžiausią įtaką turėjo dispersinės terpės savybės.

Emulsinių kremų pagrindų klampos tyrimais

nustatyta, kad, didėjant temperatūrai nuo 20 iki 30°C, emulsinės sistemos klampa sumažėjo 38 proc., kai emulsiklio pagrinde yra 12 proc. Analogiškai didėjant temperatūrai, kai emulsinėje sistemoje emulsiklio yra 5 ir 10 proc., abiem atvejais klampa sumažėjo 30 proc. Panašus klampos kitimas nustatytas emulsinėse sistemose, kuriose emulsiklio buvo 3 proc. Šiuo atveju pagrindo klampa mažėjo 32 proc. Taip pat nustatyta, kad, didėjant temperatūrai nuo 20 iki 25°C ir nuo 25 iki 30°C, emulsinės sistemos klampa sumažėjo atitinkamai – 15 ir apie 18 proc., kai emulsiklio pagrinde yra 3–10 proc. Kai emulsiklio pagrinde yra 12 proc., didėjant temperatūrai nuo 20 iki 25°C ir nuo 25 iki 30°C, emulsinės sistemos klampa sumažėjo atitinkamai – 19 ir 24 proc. Tyrimo duomenimis, emulsinių sistemų klampai įtakos turi emulsiklio fizinės savybės. Įvertinus sistemos klampos skirtumus, esant 20°C, 25°C ir 30°C temperatūrai, galima konstatuoti būtinumą atlikti šių emulsinių pagrindų klampos vertinimą esant odos paviršiaus temperatūrai (t. y. 32–34°C).

Taip pat nustatyta, kad, esant 20°C temperatūrai, didėjant emulsiklio kiekiui nuo 3 iki 12 proc. emulsinėje sistemoje, klampa sumažėjo 35 proc. Analogiškai, esant 25°C ir 30°C temperatūrai, emulsinių sistemų klampa sumažėjo atitinkamai – 38 ir 41 proc. Didėjant emulsiklio kiekiui nuo 3 iki 5 proc. emulsinėje sistemoje, klampa sumažėjo apie 12 proc. esant anksčiau nurodytoms temperatūroms. Tačiau, didėjant emulsiklio kiekiui nuo 3 iki 10 proc. emulsinėje sistemoje, klampa sumažėjo apie 29 proc. Todėl galima daryti išvadą, kad pridėti emulsiklio (izopropilo palmitato ir poliglicerolio esterio mišinio) daugiau nei 5 proc. į emulsinę sistemą neracionalu, nes jo perteklius pasiskirsto lipofilinėje fazėje ir keičia jos klampą. Siekiant ištirti, kaip tirštasis propolio ekstraktas veikia pusiau kietojo emulsinio pagrindo klampą, tolesniems tyrimams buvo pasirinktas pagrindas, kuriame emulsiklio kiekis yra 5 g/100 g preparato. Šios sistemos klampa yra 12 proc. mažesnė nei emulsinės sistemos, kurioje emulsiklio buvo 3 ir 29 proc. didesnė už klampą emulsinių sistemų, kuriose emulsiklio kiekis siekė 12 proc.

Tyrimais nustatyta, kad veikliosios medžiagos – tirštojo propolio ekstrakto įterpimas turi įtakos emulsinių pagrindų klampai. Į sumodeliuotų pusiau kietųjų sistemų pagrindus įterpus tirštojo propolio ekstrakto, pagrindo klampa didėjo. Kai į emulsinį pagrindą buvo įterpiama 1 proc. tirštojo propolio ekstrakto, sistemos klampos kitimas buvo nežymus, o įterpus į sistemą 2 proc. ekstrakto, klampa padidėjo 16 proc. Tačiau, įterpus į emulsinę sistemą 3 proc. ekstrakto, klampa padidėjo apie 7 proc. lyginant su emulsinio pagrindo klampa. Taip pat nustatyta, kad, temperatūrai didėjant nuo 20 iki 30°C, propolio ekstrakto savo sudėtyje turinčių emulsinių sistemų klampa sumažėjo, tačiau tam įtakos turi ir

veikliosios medžiagos (propolio tirštojo ekstrakto) kiekis sistemoje. Kai ekstrakto emulsinėje sistemoje yra 1 proc., didėjant sistemos temperatūrai, jos klampa sumažėjo 23 proc. Kai propolio ekstrakto sistemoje buvo 2 proc., klampa sumažėjo 30 proc., kai 3 proc. – 29 proc. Nustatyta, kad, didėjant temperatūrai nuo 20 iki 25°C ir nuo 25 iki 30°C, emulsinio kremo klampa sumažėjo atitinkamai – 11 ir 13 proc., kai propolio ekstrakto pagrinde yra 1 proc. Kai propolio ekstrakto pagrinde yra 2 proc., didėjant temperatūrai nuo 20 iki 25°C ir nuo 25 iki 30°C, emulsinio kremo klampa sumažėjo atitinkamai – 15 ir 17 proc., o kai propolio ekstrakto pagrinde yra 3 proc., emulsinio kremo klampa sumažėjo atitinkamai – 12 ir 19 proc. Remiantis Spirmeno koreliacijos koeficiento statistine analize, nustatyta, kad temperatūros didėjimas turėjo didesnę įtaką klamos pokyčiui nei tirštojo ekstrakto įterpimas į emulsines sistemas ($p < 0,01$). Todėl pagrįstai galima teigti, kad temperatūra yra vienas iš esminių veiksnių, turinčių įtakos pusiau kietųjų emulsinių sistemų stabilumui. Šią išvadą patvirtina ir kitų analogiškų tyrimų duomenys (18, 19).

Siekiant sukurti tinkamą pusiau kietąją vaistų formą, užtikrinančią efektyvų veikliųjų medžiagų atsipalaidavimą iš emulsinės sistemos ir įvertinti pagrindo komponentų įtaką veikliosios medžiagos tolygiam pasiskirstymui pagrinde, pagaminti propolio tirštojo ekstrakto kremas su skirtingu emulsiklio kiekiu. Remiantis emulsinių kremų su propolio ekstraktu klamos tyrimais, pasirinkta propolio ekstrakto 3 proc. koncentracija, nes šis kiekis turėjo mažesnę įtaką emulsinių sistemų klampai. Biofarmacinių propolio polifenolinių junginių atsipalaidavimo greičio iš sumodeliuotų propolio kremų tyrimų duomenimis, skirtingos emulsiklio koncentracijos pagrinduose neturi įtakos polifenolinių junginių išsiskyrimo greičiui iš pusiau kietosios emulsinės dispersijos. Todėl galima daryti preliminaras išvadas apie propolio tirštojo ekstrakto komponentų pasiskirstymą emulsinėje dispersinėje sistemoje.

Remiantis tyrimo duomenimis, minėtų junginių atsipalaidavimo iš pagrindo kinetikai įtakos gali tu-

rėti emulsinių kremų klampa. Todėl, siekiant visiško ir tolygaus propolio tirštojo ekstrakto komponentų atsipalaidavimo, būtų tikslinga keisti emulsinio pagrindo sudėtį. Planuojant tolesnius emulsinių pagrindų įtakos propolio tirštojo ekstrakto komponentų atsipalaidavimo kinetikai tyrimus, reikėtų įvertinti pagalbinių medžiagų naudojimo galimybes.

Išvados

Tyrimų duomenimis, tinkama emulsiklio – izopropilo palmitato ir poliglicerolio esterio mišinio koncentracija homogeniškos, stabilios pusiau kietosios emulsinės sistemos su propolio tirštuoju ekstraktu modeliavimui yra ne daugiau kaip 5 proc. Klamos tyrimai parodė, kad emulsiklio kiekis modeliuojamoje pusiau kietosiose sistemose turi įtakos jų klampai, bet nekeičia polifenolinių junginių išsiskyrimo greičio. Todėl yra galimybė pagaminti mažos klamos pusiau kietuosius preparatus. Be to, tyrimais nustatyta, kad propolio tirštojo ekstrakto kiekis emulsinėse sistemose turi mažesnę įtaką sistemos klamos kitimui nei sistemos temperatūros kitimai. Taigi, naudojant vanduo-aliejus emulsines dispersijas pusiau kietųjų preparatų gamybai, tikslinga tirti biofarmacines tokių produktų charakteristikas esant skirtingoms temperatūroms, kurios objektyviai parodytų standartines preparato laikymo sąlygas ir jo savybes ant odos paviršiaus. Pažymėtina, kad tirtos sumodeliuotos pusiau kietosios emulsinės sistemos išliko stabilios didėjant temperatūrai, o tai svarbu reglamentuojant preparatų laikymo sąlygas saugojimo laikotarpiu.

Padėka

Autoriai dėkoja Lietuvos sveikatos mokslų universiteto mokslo fondui už suteiktą finansinę paramą, vykdant projekto „Cheminių junginių transderminio prasiskverbimo vertinimui *in vitro* metodo sukūrimas ir pritaikymas biofarmaciniuose medicini- nių preparatų tyrimuose bei optimizavime“ tyrimus.

Dėl interesų konflikto

Autoriai patvirtina neturintys interesų konflikto.

A Study on Release of Propolis Extract Components From Emulsion-Type Dispersions

Kristina Ramanauskienė, Modestas Žilius, Vitalis Briedis

Department of Clinical Pharmacy, Medical Academy,
Lithuanian University of Health Science, Lithuania

Key words: emulsion dispersion system; viscosity; propolis; *in vitro* biopharmaceutical evaluation.

Summary. Background and Objective. Carrier development is one of the essential stages in the formulation of semisolid pharmaceutical dosage form for topical application. The stability of semisolid preparation during storage can be predicted from rheological testing. An adequate composition of semisolid preparation determines its stability and proper release of drug substance, and allows bypassing long-term heating

and melting of the cream base components while incorporating complex extracts. Soft propolis extract, well known for its antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant effects, was chosen as a complex biologically active ingredient for the development of emulsion dispersion system.

The aim of this study was to evaluate the impact of physical-chemical characteristics of the carrier on the release rate of biologically active ingredients from the modeled dosage form in vitro, thus justifying the relevance of the carrier composition and applied technologies.

Material and Methods. Soft propolis extract (1%–3%) was incorporated into water-in-oil type emulsion. The quality of the model systems was evaluated referring to their viscosity, quantity of polyphenols and their rate of release from the preparation by applying an in vitro model. Quantitative determination of polyphenols was performed by spectrophotometry using a standard calibration curve of ferulic acid.

Results. The results showed that a stable homogeneous semisolid emulsion system containing soft propolis extract could be produced when the concentration of emulsifier was in the range of 3%–12%. The quantity of emulsifier had an impact on the viscosity of semisolid systems, but practically had no effect on the release rate of polyphenols from the cream matrix. The results also demonstrated that the added amount of soft propolis extract had a less significant effect than temperature of the system.

Conclusion. It was confirmed that changes in the viscosity of emulsion dispersion systems had no effect on the stability of model dispersion systems when temperature was increased, and this has to be evaluated to determine the storage conditions of the model preparations.

Literatūra

1. Otto A, du Plessis J, Wiechers JW. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *Int J Cosmet Sci* 2009;31(1):1-19.
2. Barry BW. Is transdermal drug delivery research still important today? *Drug Discov Today* 2001;6(19):967-71.
3. Hill S, Edwards C. A comparison of the effects of bath additives on the barrier function of skin in normal volunteer subjects. *J Dermatolog Treat* 2002;13(1):15-8.
4. Parsaee S, Sarbolouki MN, Parnianpour M. In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. *Int J Pharm* 2002;241(1):185-90.
5. Matsui K, Nakazawa T, Morisaki H. Micellar formation of sodium dodecyl sulfate in sol-gel glasses probed by pyrene fluorescence. *J Phys Chem* 1991;95(2):976-9.
6. Tanner T, Marks R. Delivering drugs by the transdermal route: review and comment. *Skin Res Technol* 2008;14(3):249-60.
7. Chow KT, Chan LW, Heng PW. Characterization of spreadability of nonaqueous ethylcellulose gel matrices using dynamic contact angle. *J Pharm Sci* 2008;97(8):3467-82.
8. Honary S, Chaigani M, Majidian A. The effect of particle properties on the semisolid spreadability of pharmaceutical pastes. *Indian J Pharm Sci* 2007;69(3):423-6.
9. Lashmar UT, Beesley J. Correlation of rheological properties of an oil in water emulsion with manufacturing procedures and stability. *Int J Pharm* 1993;91(1):59-67.
10. Sjöblom J. Emulsions and emulsion stability. 2nd ed. CRC; 2005.
11. Rieger M. Stability testing of macroemulsions. *Cosmet Toiletr* 1991;106(5):59-69.
12. Martins RS, Pereira ES, Lima SM, Senna MI, Mesquita RA, Santos VR. Effect of commercial ethanol propolis extract on the in vitro growth of *Candida albicans* collected from HIV-seropositive and HIV-seronegative Brazilian patients with oral candidiasis. *J Oral Sci* 2002;44(1):41-8.
13. Stepanovic S, Antic N, Dakic I, Svabic-Vlahovic M. In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Res* 2003;158(4):353-7.
14. Santos FA, Bastos EM, Uzeda M, Carvalho MA, Farias LM, Moreira ES, et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol* 2002;80(1):1-7.
15. Katalinic V, Radic S, Ropac D, Mulic R, Katalinic A. Antioxidative activity of propolis from Dalmatia (Croatia). *Acta Med Croatica* 2004;58(5):373-6.
16. Liu M, Li XQ, Weber C, Lee CY, Brown J, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of raspberries. *J Agric Food Chem* 2002;50(10):2926-30.
17. Popova M, Bankova V, Butovska D, Petkov V, Nikolova-Damyanova B, Sabatini AG, et al. Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis. *Phytochem Anal* 2004;15(4):235-40.
18. Forster AH, Herrington TM. Rheology of siloxane-stabilized water in silicone emulsions. *Int J Cosmet Sci* 1997;19(4):173-91.
19. Daniels R, Knie U. Galenics of dermal products-vehicles, properties and drug release. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(5):367-83.

Straipsnis gautas 2009 05 20, priimtas 2011 06 28

Received 20 May 2009, accepted 28 June 2011