

СОВРЕМЕННЫЕ ОСНОВООБРАЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В ТЕХНОЛОГИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

М.А. Джавахян*, канд. фарм. наук, С.П. Комкова, А.В. Давыдова

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений;
117216, Москва, ул. Грина, 7, стр. 1

E-mail: akopovamarina13@mail.ru

Обзор посвящен современным основам для мягких лекарственных форм, а именно кремов для лечения инфекционных заболеваний кожи. С точки зрения биомедицинской фармации рациональный выбор основы с учетом нозологии заболевания, а также ее стадии во многом определяет фармакологическую активность лекарственной формы. Рассматриваются преимущества применения современных основ для мягких лекарственных форм – кремов.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма, вспомогательное вещество, крем.

Втехнологии изготовления в качестве кремов формообразующих веществ используются основы. Эта группа вспомогательных веществ формирует, структурирует, обеспечивает необходимую массу и концентрацию лекарственных веществ, оптимальную консистенцию [1].

Структурообразователями служат эмульсии типа вода/масло и масло/вода, причем первые гораздо сложнее в производстве. При создании эмульсионных основ особое внимание уделяется выбору эмульгатора для снижения поверхностного натяжения независимо от типа эмульсии [2]. В большинстве случаев применяются традиционные ионные эмульгаторы, этоксилированные неионные эмульгаторы или их смесь с жирными кислотами длинной цепи (смешанные эмульгаторы). Например, в Европейской фармакопее 6.0 (EuPh) описаны 2 смеси эмульгаторов анионного типа – цетостеариловый спирт (тип А), содержащий минимум 7% натрия цетостеарил сульфата и цетостеариловый спирт (тип В), содержащий минимум 7% натрия лаурил сульфата. Согласно данным литературы, цетостеариловый спирт типа В может быть цитотоксичным и провоцировать раздражение кожи. Так как при использовании подобных эмульгаторов наблюдаются нежелательные явления, необходим поиск и изучение других систем эмульгаторов [3].

Эмульсии масло/вода хорошо распределяются по кожным покровам, обладают увлажняющей способностью за счет преобладания водной фазы и спо-

собствуют проникновению лекарственных веществ. Условием, определяющим изготовление эмульсий типа масло/вода, является содержание гидрофобной фазы 10–40% и гидрофильной 60–90% от общей массы. Для получения стабильных агрегационных систем необходимо введение эмульгатора с гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ), соответствующим 9–10. Ввиду того, что лекарственная форма содержит подверженные контаминации основы, необходимо введение консервантов для обеспечения микробиологической стабильности [4].

В современной фармацевтической промышленности в основах типа масло/вода используют широкий спектр эмульгаторов. Цетостеариловый спирт представляет собой смесь жирных спиртов (цетилового и стеарилового), которая не токсична, не мутагенна, не обладает раздражающим действием, не повышает чувствительность кожи, признана безопасной для использования в составе косметических средств [5, 6]. Входит в состав лекарственных препаратов (ЛП) в виде кремов для наружного применения противовоспалительного действия «Авантан», «Флуцикорт». Глицерил моностеарат – смесь моно-, ди- и триглицеридов коммерческой стеариновой кислоты. Используется в таких ЛП, как кремы для наружного применения – противовоспалительного действия «Долгит», и венотонизирующий «Венитан Н». Полисорбаты (твины) 20, 60, 80 – это оксиэтилированные сорбитаны, неионогенные ПАВ. Полисорбаты нельзя считать абсолютно инертными ингредиентами, они могут непосредственно взаимодействовать с фосфолипидным бислоем клеток и многими белками, поэтому в сочетании с активными ингредиентами способны вызывать реакцию гиперчувствительности у пациентов [7]. Например, полисорбат 80 широко применяется в составе фармацевтических и косметических средств, благодаря его низкой цене и относительно невысокой токсичности (LD50 мыши >1,8 г/кг). С его помощью возможно создание мелких твин-фосфодитилхолиновых (ТВ/ФХ) мицелл, кото-

рые уменьшаются с увеличением молярного соотношения ТВ/ФХ. Молекулярные и кинетические особенности полисорбат-мембранных взаимодействий объясняют популярность данного эмульгатора: он способен солюбилизировать молекулы жиров и двуслойных мембран, но для этого требуется определенное время, что удобно для использования его в производстве, однако недостаточно для нанесения вреда живому организму. Полисорбат 20 способствует образованию более мелких мицелл, а свойства полисорбат 60 – усредненные между полисорбатом 20 и полисорбатом 80 [8, 9].

Полисорбат 20 входит в состав ЛП в виде геля для наружного применения противогрибкового действия «Ламизил», «Дермгель», полисорбат 60 – кремов для наружного применения для лечения экземы «Экзодерм», «Экзифин». В Британской фармакопее описан сорбитан моностеарат (Спэн 60), представляющий собой эфир сорбитана и стеариновой кислоты. Как неионный эмульгатор, он обладает хорошими диспергирующими и увлажняющими свойствами, разрешен к применению в продуктах питания [10, 11]. Сорбитан входит в состав ЛП – крем для ректального и наружного применения «Релиф Адванс».

Эмульсии типа вода/масло близки по структуре липидному барьеру кожи, способны образовывать защитный слой пролонгированного действия, обеспечивают лучшее проникновение жирорастворимых веществ, имеют низкий риск микробной контаминации, однако обладают малой увлажняющей способностью и препятствуют теплообмену кожных покровов. Для обеспечения высокого качества эмульсий этого типа с содержанием липофильной фазы 20%, необходимо введение уплотнителя гидрофобной фазы, для чего применяют воски различной природы (1%), а также эмульгаторы с ГЛБ 3–8 в количестве 7–10% [4].

В качестве эмульгаторов, используемых в эмульсионных системах типа вода/масло, в современной промышленности применяют широкий спектр ПАВ. Сорбитан стеарат и сукрозы кокоат (Montanov™ 68) – это комбинация алкилполиглюкозидов и насыщенных спиртов, которая может применяться также в производстве мультиэмульсий. Мезоморфное поведение эмульгаторов на основе сахаров объясняет их способность повышать увлажняющие способности крема. Содержание эмульгатора может составлять до 7% от массы препарата. Композиция сорбитана стеарата и сукрозы кокоата позволяет получать эмульсии, обладающие поверхностно-активными и увлажняющими свойствами ввиду усиления увлажняющей способности сукрозы кокоата [12]. В процессе эмульгирования мицеллы принимают вид «жидких кристаллов», за счет чего эмульсия меньше коалесцирует и активная субстанция стабильно инкапсулируется. Кроме того, за счет «жидких кристаллов» происходит более контролируемое высвобождение действующих

веществ независимо от размера частиц и плотности эмульсии [13]. Данный эмульгатор зарегистрирован Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами FDA (Food and Drug Administration) в качестве вспомогательного вещества в ЛП.

Полиглицерил-3-диизостеарат (Emulpharma PG 20) является современным эмульгатором, сертифицированным Ecosert. Применяется в качестве ПАВ для производства мультиэмульсий. Входит в состав зарегистрированного в России ЛП – эмульсии, стабилизирующей липидный баланс эпидермиса, «ДАР-ДИА Липо Молочко».

Глицерил моноолеат – субстанция полярных амфифильных липидов, которые с водной средой образуют различные типы лиотропных «жидких кристаллов». Способен инкорпорировать воду комнатной температуры до 80% от собственного содержания [14]. Входит в состав зарегистрированного в России ЛП – крема для наружного применения противовоспалительного действия «Сулайдин».

Мультиэмульсии – новая система носителей, которые представляют собой сложные полидисперсные эмульсии вода/масло и масло/вода, существующие одновременно в одной системе, для стабилизации которых используются липофильные и гидрофильные сульфактанты. Капельки дисперсионной среды в своем составе содержат еще меньшие дисперсные капли, образуя «эмульсию в эмульсии». Каждая дисперсионная глобула двойной эмульсии имеет везикулярную структуру с одной или несколькими водными фазами. Преимущество заключается в возможности одновременно инкапсулировать несколько активных веществ, растворимых в разных фазах, что позволяет увеличивать активность, маскировать запахи, контролировать высвобождение веществ и направлять действие. Такие эмульсии требуют специальных методов микрофлюидного производства, позволяющих достигнуть максимального инкапсулирования веществ и монодисперсности [16]. В экспериментальных исследованиях установлена достаточно продолжительная стабильность мультиэмульсий типа вода/масло/вода, в которых в качестве эмульгаторов использовали Спэн-83 и Твин-80. Посредством реологических исследований, световой микроскопии, изучения стабильности было установлено, что оптимальная объемная концентрация эмульгаторов составляет 20% Спэн-83 в жирной фазе и 0,1% Твин-80 в дисперсионной среде. Повышение концентрации Твин-80 приводило к расслоению эмульсии [17]. Однако данный вид эмульсионной системы в настоящее время не нашел широкого применения в коммерческих препаратах по причине термодинамической неустойчивости [15].

Введение в состав эмульсионных основ вспомогательных веществ в виде жировой фазы способствует

регенерации, эпителизации, репарации кожных покровов, так как в составе имеются вещества, сходные по свойствам с различными слоями кожи [18]. Наряду с растительными маслами в современной фармацевтической промышленности чаще применяют синтетические жиры и масла, представляющие собой в основной массе прозрачные подвижные жидкости без запаха, легко смешивающиеся с природными маслами. Ланолин, вазелин, жидкий парафин, белый мягкий парафин, касторовое масло, масло какао давно и успешно применяются в фармации, однако есть и новые, такие как цетиловый спирт, стеариновый спирт, изопропилмирикат, изопропилпальмитат, стеариновая кислота. Они хорошо переносятся кожей, легко в нее проникают и удаляются с поверхности, не окисляются и не раздражаются. Синтетические основы наиболее доступны, не оставляют жирных следов на коже, не препятствуют ее теплообмену и хорошо эмульгируются. Примером таких основ служат парафиновые масла и вазелин (описаны в EuPh). Они являются производными нефти и минеральных восков, характеризуются широким спектром индивидуальных компонентов и отделяются из нефти посредством фракционной дистилляции, затем очищаются от канцерогенных и мутагенных веществ с помощью различных химических процессов. Высокоочищенные фракции, описанные во многих фармакопеях, служат базой для мазей, кремов и суппозитория [19].

Минеральные масла не подвергаются окислению под действием кислорода, воды и микробной дегградации, это – индифферентные вспомогательные вещества, стабильные в процессе производства и хранения. Однако отмечено, что применение экспериментальных образцов с высоким содержанием таких масел приводит к увеличению шиповатого слоя кожи, т.е. акантозу. Так как минеральные масла используют в высоких концентрациях в редких случаях, можно говорить о безопасности их применения [20]. По данным литературы, минеральное масло обладает камедогенным эффектом, однако данный отрицательный эффект не подтвержден [21]. Минеральные масла входят в состав ЛП, в том числе кремов для наружного применения противовоспалительно-го и кератолитического действия «Редерм», «Белодерм» и т.д.

В фармацевтической практике находят широкое применение химически модифицированные растительные масла. Гидрогенизированное касторовое масло включено в EuPh, оно входит в

состав крема для наружного применения «Адвантан». Изопропилмирикат, согласно EuPh, представляет собой смесь 1-метилэтил тетрадеканата с различным количеством изопропиловых эфиров жирных кислот. Родственное ему вещество – изопропилпальмитат, в котором 1-метилэтил гексадеканат находится в смеси с изопропиловыми эфирами жирных кислот. Исследования показали, что эмульсии, содержащие изопропилпальмитат и Твин-80 в качестве эмульгатора, обладают высокой устойчивостью против таких микроорганизмов, как *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Schizosaccharomyces pombe* и *Rhodotorula* spp., а также отрицательно влияют на их оболочку, работая как антимикробные агенты [22]. Входит в состав кремов для наружного применения «Бепантен», «Тербизил». Каприлик-триглицериды EuPh) – это смесь триглицеридов, в основном каприловой и капроновой кислот, которую получают из высушенной фракции эндосперма *Cocos nucifera* L. или *Elaeis guineensis* Jacq., содержит до 95% насыщенных жирных кислот. Среднецепочечные триглицериды хорошо распределяются по коже, являются легкими эмолянтами по сравнению с растительными маслами, стабильны при комнатной температуре [22]. Входят в состав регенерирующих мазей «Пантенол-Тева», противогрибковых препаратов «Ламизил Уно».

В таблице указаны свойства растительных и вазелиновых масел.

Так как крем представляет собой упруго-вязкие пластичные системы, в их состав необходимо вводить пластификаторы, улучшающие их органолептические и физические свойства, такие как, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль (оба включены в EuPh), силиконы. Полиэтиленгликоли (Макроголы) (молекулярный вес колеблется от 200 до 10000), применяются в фармацевтическом и косметическом производстве. Могут входить в состав различных лекарственных

СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО И ВАЗЕЛИНОВОГО МАСЕЛ [цит. по 21]

Параметр	Растительные масла	Вазелиновое масло
Окклюзивность	Средняя (по причине большого химического разнообразия)	Высокая
Смягчающая способность	Различная	Высокая
Камедогенность	Редко, почти отсутствует	Не доказана
Увлажняющая способность	Различная, имеется накопительный эффект за счет биологически активных веществ	Средняя
Повышение эластичности кожи	Низкое	Низкое
Действие на кожу	От низкого до очень выраженного эффекта	Среднее
Проникновение в кожу	Вариабельно, однако часто имеет место за счет небольшого размера молекул	Очень низкое, за счет размера молекулярных алкильных цепей

форм (таблеток, капсул, мазей и т.д.). Применяются в качестве увлажнителей, растворителей, стабилизаторов, а также повышают вязкость, могут способствовать проникновению в кожу активных веществ, а некоторые наоборот этому препятствовать (например, Макрогол 540 препятствует пенетрации органофосфатов) [23]. Входят в состав кремов для наружного применения, в частности крема бактерицидного действия «Бактробан». Пропиленгликоль в фармацевтической промышленности используется как для получения активных веществ, так и как самостоятельное вспомогательное вещество. Применяют в качестве увлажнителя, растворителя и пластификатора, проникает в кожу. Однако современные исследования показали, что пропиленгликоль способен вызывать раздражения кожи, а в редких случаях аллергическую реакцию при частом употреблении продуктов, содержащих его [24, 25]. Входит в состав крема для наружного применения противовоспалительного действия «Скинорен». Силиконы (диметикон, циклометикон и др.) представляют собой органосиликоновые полимеры с повторяющимися силоксановыми группами (Si-O), которые различаются по молекулярному весу и могут быть линейными, циклическими или сшитыми. За счет разнообразия химического строения силиконы способны улучшать органолептические свойства крема: уменьшать липкость, тяжесть или жирность других ингредиентов, снижать возможность проникновения веществ в кожу, выступать в роли лубрикантов, могут играть защитную роль или повышать стойкость и распределяемость крема на коже [26]. Например, диметикон входит в состав крема для наружного применения противовирусного действия.

Вывод

Достижения в области химии и высоких технологий позволяют синтезировать вспомогательные вещества с заданными параметрами, позволяющими получать высокоэффективные, безопасные лекарственные препараты в виде гелей, кремов, линиментов и т.д. для медикаментозной терапии различных нозологий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Охотникова В.Ф., Левчук Т.А., Гагулашвили Л.И., Джавахян М.А., Семкина О.А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов). Химико-фармацевтический журнал 2005; 9: 45–48. (Okhotnikova V.F., Levchuk T.A., Gagulashvili L.I., Dzavahyan M.A., Semkina O.A. Drug vehicles used in technology of soft medicinal forms (ointments, gels, liniments, creams). *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal* 2005; 9: 45–48 (in Russian)).
2. Klein K. Formulating water-in-oil emulsions: a scary endeavor. *Cosmetics & Toiletries*, 2003; 118: 24–25.
3. Savić S.1., Weber C., Savić M.M., Müller-Goymann C. Natural surfactant-based topical vehicles for two model drugs: Influence of different lipophilic excipients on in vitro/in vivo skin performance. *Int J Pharm.* 2009, Nov 3; 381 (2): 220–230.
4. Barel A.O., Paye M., Maibach.H.I., eds. Handbook of Cosmetic Science and Technology. *Photochem Photobiol Sci*, 2006; 5: 169–177.
5. Annual Review of Cosmetic Ingredient Safety Assessments: 2005/2006/ *International Journal of Toxicology*, 27 (Suppl.1): 77–142.
6. Annual Review of Cosmetic Ingredient Safety Assessments: 2004/2005/ *International Journal of Toxicology*, 27 (Suppl.1): 77–142.
7. Zsóka Weiszhar, Judit Czúcz, Csaba Révész, László Rosivall, János Szebeni, Zoltán Rozsnyay Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45 (2012): 492–498.
8. Simoesa S.I., Tapadasa J.M., Marquesa C.M., Cruza M.E.M., Martinsa M.B.F., Cevcb G. Permeabilisation and solubilisation of soybean phosphatidylcholine bilayer vesicles, as membrane models, by polysorbate, Tween 80 *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26 (2005): 307–317.
9. Yuan, Yuan et al. Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions. *Food Research International*, 41.1 (2008): 61–68.
10. Singh, Vinay K. et al. Development and Characterization of Sorbitan Monostearate and Sesame Oil-Based Organogels for Topical Delivery of Antimicrobials. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* (2014): 1–13.
11. Zhao, Qiangzhong et al. Effect of sorbitan monostearate on the physical characteristics and whipping properties of whipped cream. *Food chemistry*, 141.3 (2013): 1834–1840.
12. Vucinić-Milanković N.1., Savić S., Vuleta G., Vucinić S. The Physicochemical Characterization and in vitro/in vivo evaluation of natural-surfactants-based emulsion as vehicles for diclofenac diethylamin. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2007; Mar; 33 (3): 221–234.
13. Baudonnet L., Grossiord J.L., Rodriguez F. Physicochemical Characterization and in vitro release of salicylic acid from O/W emulsions prepared with Montanov 68: effect of formulation parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2004; 30 (9): 975–984.
14. Kiran Kumar M., Manish H. Shah, Anant Ketkar, Mahadik K.R. Anant Paradkar. Effect of drug solubility and different excipients on floating behaviour and release from glyceryl monooleate matrices Int. *J. Pharm.*, 2004; Mar 19; 272 (1-2): 151–160.
15. Kumar R., Kumar M.S. Multiple Emulsions: A Review. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research* January, 2012; 2 (1): 9–19.
16. Wang W.1., Zhang M.J.1., Chu L.Y.2. Microfluidic approach for encapsulation via double emulsions. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2014; Sep 4; 18: 35–41.
17. J Jiao D.J. Burgess Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80. *AAPS Pharm. Sci.* 2003; 5 (1): 7.
18. Lautenschläger H. Fats and oils in cosmetics – Mother Nature versus petrochemicals? (long version) *Kosmetische Medizin*, 2008 (2): 76–80.
19. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 2010; 2; 64–70. (Aravijskaya E.R., Sokolovskij E.V., Bahtina S.M., Pchelincev M.V. The role of foundations in glucocorticosteroid preparations: the optimal composition and mechanism of action. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 2010; 2; 64–70 (in Russian)).
20. Expert Panel members are: Chairman, Wilma F. Bergfeld, M.D., F.A.C.P.; Donald V. Belsito, M.D.; Curtis D. Klaassen, Ph.D.; James G. Marks, Jr., M.D.; Ronald C. Shank, Ph.D.; Thomas J. Slaga, Ph.D.; and Paul W. Snyder, D.V.M., Ph.D. The CIR Director is F. Alan Andersen, Ph.D. Final Report of the Cosmetic Ingredient Review September 23, 2008
21. Rawlings A.V.1., Lombard K.J. A review on the extensive skin benefits of mineral oil. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2012; Dec; 34 (6): 511–518.
22. Al-Adham I.S.1., Ashour H., Al-Kaissi E., Khalil E., Kierans M., Collier P.J. Studies on the kinetics of killing and the proposed mechanism of action of microemulsions against fungi *Int. J. Pharm.*, 2013 Sep 15; 454 (1): 226–232.
23. Fruittier-Pilloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology*, 2005; 214 (1): 1–38.
24. Lowther A., Thomas McCormick, and S. Nedorost. Systemic contact dermatitis from propylene glycol. *Dermatitis*, 2008; 19 (2): 105–108.
25. Lessmann H., Schnuch A., Geier J., Uter W. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. *Contact dermatitis*, 2005; 53 (5): 247–259.
26. Mustoe Th. A. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic plastic surgery*, 2008; 32.1: 82–92.

Поступила 20 марта 2015 г.

BASE-FORMING SUBSTANCES IN THE TECHNOLOGY OF SOFT FORMULATIONS

M.A. Dzhavakhyan, PhD; S.P. Komkova; A.V. Davydova

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants; 7, Grin St., Build. 1, Moscow 117216

SUMMARY

Creams are applied to treat injuries of the skin, which do not affect its deep layers. There is evidence for the use of these formulations for the treatment of different dermatitides and first-degree burns and for the final stage of wound healing. In different skin injuries, it is important to choose not only active ingredients, but also a base (an emulsifier, a fat phase, and a plasticizer) in the cream. The cream base can exert a significant effect on the release of active ingredients and itself has these or those properties (lubrication, moistening, etc.). The modern-day manufacture of creams uses both long-known and novel emulsifiers; particular emphasis is laid on their effect on the skin, for example, gum formation. Manufacturing technology for oil-in-water and multiple emulsions is progressing; novel fat phases with improved technological and organoleptic properties, which are obtained by chemical modification of different oils, are emerging. Thus, a range of cream bases is being extended, hence providing a possibility to apply an individual approach to treating each skin disease.

Key words: soft formulation, excipient, cream.