

© Коллектив авторов, 2005

О. А. Семкина<sup>1</sup>, М. А. Джавахян<sup>2</sup>, Т. А. Левчук<sup>3</sup>, Л. И. Гагулашвили<sup>2</sup>,  
В. Ф. Охотникова<sup>2</sup>

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ТЕХНОЛОГИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (МАЗЕЙ, ГЕЛЕЙ, ЛИНИМЕНТОВ, КРЕМОВ) (ОБЗОР)

<sup>1</sup> Московская Медицинская Академия имени И. М. Сеченова;

<sup>2</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений;

<sup>3</sup> ВНИХФИ, Москва.

В статье изложены основные требования, предъявляемые к вспомогательным веществам, применяющимся в настоящее время в фармацевтическом производстве мягких лекарственных форм (мазей, гелей, кремов и линиментов). Приведена классификация вспомогательных веществ с учетом их технологических функций, отмечена необходимость индивидуального подхода при разработке состава мягких лекарственных форм наружного применения, с учетом физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств вспомогательных веществ.

Современный этап развития фармацевтической технологии характеризуется изменением структуры производства мягких лекарственных форм наружного применения, ассортимент которых постоянно совершенствуется и обновляется благодаря разработке и промышленному освоению новых видов вспомогательного сырья как природного, так и синтетического происхождения. Как уже отмечалось ранее [1, 2], несмотря на широкий спектр вспомогательных веществ, используемых в парфюмерно-косметической и фармацевтической промышленности мягких лекарственных форм (МЛФ) наружного применения, основные требования, предъявляемые к традиционным и новым вспомогательным веществам, едины. Вспомогательные вещества должны обеспечивать необходимую массу мази, ее консистенцию, оптимальные реологические свойства; должны способствовать обеспечению терапевтического эффекта мази при использовании минимальной дозы лекарственного средства; не должны проявлять токсического, раздражающего и сенсибилизирующего действия на организм, не взаимодействовать друг с другом, с лекарственными компонентами, с материалом упаковок; не изменяться под воздействием факторов внешней среды, не ухудшать внешний вид, а также запах лекарственной формы [1, 3].

Качество вспомогательных веществ должно соответствовать нормативным документам (ТУ, ФС, ГОСТы) и не исследования в процессе производства, хранения и использования для создания различных лекарственных форм. В связи с новым требованием микробиологической чистоты к нестерильным лекарственным формам применяемые для их производства вспомогательные вещества должны удовлетворять этим требованиям в зависимости от назначения и способа применения [1, 4].

Вспомогательные вещества, предназначенные для изготовления мазей, гелей, кремов и линиментов, классифицируются в зависимости от происхождения и назначения.

### Классификация вспомогательных веществ по происхождению:

природные,  
синтетические,  
полусинтетические,  
полученные методом биотехнологии.

### Классификация вспомогательных веществ по назначению:

основы, формообразующие вещества,  
стабилизаторы,  
вещества, улучшающие растворимость и биологическую доступность лекарственных веществ,  
пролонгаторы,  
корригенты запаха.

В технологии мазей, гелей, кремов формообразующими веществами являются **основы**. Эта группа вспомогательных веществ формирует, структурирует, обеспечивает необходимую массу и концентрацию лекарственных веществ, оптимальную консистенцию мази (т.е. ее способность наноситься на кожу или слизистые оболочки, не подвергаться расслоению, извлекаться из первичной упаковки) [1, 5]. Химическая индифферентность основ во многом определяет стабильность мази, так как обеспечивает отсутствие взаимодействия вспомогательных веществ с лекарственными компонентами и изменения лекарственной формы под действием внешних факторов (воздух, свет, влага, температура).

В линиментах (жидких мазях) могут применяться отдельные индивидуальные вспомогательные вещества, обладающие структурообразующими свойствами

(например, аэросил, производные метилцеллюлозы, редкосшитые акриловые полимеры РАПы) [3].

В производстве лечебных и лечебно-косметических препаратов (мазей, гелей, кремов, линиментов) широкое распространение получили следующие основы: гели коллагена, гели полисахаридов (например, производные метилцеллюлозы, аубазидан), гели глинистых минералов (например, бентонитовых глин), гели полиэтиленгликолей (полиэтиленоксидов), гели сополимеров акриловой кислоты (карбопол, ареспол, мАРС), эфтидерм (водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)-орто-титаната гидрохлорида), эфтиллин (смесь эфтидерма с зуфиллином и вазелином медицинским), эмульсионные воски, моноглицериды дистиллированные (МГД марки-1 на основе животных жиров, МГД марки-2 на основе растительных масел), стеарин косметический-D, высокомолекулярные спирты синтетических жирных кислот фракции C<sub>16</sub> – C<sub>21</sub> и т.д. [6 – 11].

Свойства основы должны соответствовать цели назначения мягких лекарственных форм наружного применения. Основы для поверхностно действующих мазей, не содержащие транскутанные вещества (т.е. вспомогательные вещества, способствующие проведению лекарственных веществ в глубокие слои кожи), не должны способствовать всасыванию лекарственных веществ (например, полиэтиленовые, силиконовые основы). Основы для мазей резорбтивного действия должны обеспечивать всасывание лекарственных веществ через роговой слой кожи, а также через волосяные фолликулы, сальные и потовые железы (например, мази, в состав которых входят поверхностно-активные вещества ПАВ, мазь преднизолоновая и гидрокортизоновая, мазь гепариновая и линимент синафлана).

Выбор основ при разработке мазей, гелей, кремов и линиментов должен осуществляться с учетом области назначения и длительности применения лекарственной формы, необходимого фармакологического эффекта лекарственных веществ, совместимости лекарственных и вспомогательных веществ, технологии изготовления, физико-химической природы лекарственных и вспомогательных веществ и т.д.

В целях обеспечения длительности хранения мягких лекарственных форм наружного применения (увеличения сроков их годности) используют **стабилизаторы**. С современных позиций стабильность МЛФ рассматривается как совокупность взаимосвязанных задач, включающая вопросы химической устойчивости лекарственной субстанции, агрегативной (консистентной) устойчивости лекарственной формы и обеспечения микробиологической чистоты. Поэтому в технологии мягких лекарственных форм используют стабилизаторы химических веществ, стабилизаторы физико-химических свойств лекарственных форм и консерванты [1].

В качестве стабилизаторов, обеспечивающих повышение седиментационной и агрегативной устойчивости мазей, гелей, линиментов, используются **загустители** и

**эмульгаторы** (ПАВ). В этой группе вспомогательных веществ наиболее часто используются производные целлюлозы, пектины, альгинаты, бентонитовые глины, аубазидан, аэросил и ряд других веществ. Нередко используют различное сочетание стабилизаторов (например, линимент синтомицина содержит метилцеллюлозу и эмульгатор № 1). ПАВ стабилизируют мази, линименты, кремы и другие лекарственные формы, повышая их устойчивость в результате снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз, мицеллообразования, поверхностной адсорбции, повышения вязкости и т. Выбор ПАВ осуществляется с учетом величины его гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Часто с целью получения оптимального фармакологического эффекта и максимальной устойчивости лекарственной формы применяют несколько эмульгаторов с различными значениями ГЛБ. Для стабилизации эмульсионных основ типа масло/вода применяют следующие эмульгаторы (ГЛБ > 10): натрия лаурилсульфат, эмульгатор № 1, Ланетт — натрий цитостеарилсульфат, твины, ОС-20 (смесь полиоксиэтиленгликолевых эфиров и высших жирных кислот), цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др. Эмульгаторы типа вода/масло (ГЛБ < 10) — это высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстного воска, пены, пентол (смесь эфиров пентаэритрита и олеиновой кислоты с преобладанием диэфира), эмульгатор Т-2, глицерилмоноолеат (олеат глицерина — продукт этерификации олеиновой кислоты глицерином, представляющий собой смесь преимущественно моно- и диэфиров), глицерилмоностеарат, цетилолеат (продукт этерификации олеиновой кислоты высшими жирными спиртами) и другие [12, 13].

Стабилизаторы химических веществ используют в мазях, гелях, кремах и линиментах для предотвращения или торможения окислительно-восстановительных процессов, процессов гидролиза и т.д. Наиболее часто применяемые вспомогательные вещества этой группы — **антиоксиданты**. По механизму действия антиоксиданты подразделяются на три группы [1].

В первую группу входят собственно антиоксиданты, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления (например, токоферол, бутилоксианизол и бутилокситолуол). Вторая группа стабилизаторов представлена антиоксидантами, имеющими более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем находящиеся в системе окисляющиеся соединения (натрий сульфит и натрий метабисульфит, пропиленгаллат, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат). К третьей группе относятся антиоксиданты, образующие комплексы с ионами металлов, катализирующими окисление, так называемые комплексообразователи (например, этилендиаминтетрауксусная кислота и др.). Для угнетения гидролиза лекарственных веществ применяют кислоты или вещества щелочного характера, буферные системы.

Для обеспечения микробиологической чистоты нестерильных лекарственных форм (например, мазей, гелей, линиментов и т.д.) при хранении и применении, кроме надлежащих условий производства, часто добавляют antimicrobные вещества (консерванты). **Консерванты** добавляют в лекарственные средства для предотвращения роста и развития микроорганизмов, попадающих в них во время технологического процесса или при неоднократном употреблении лекарственного препарата. Для максимальной защиты пациента эффективная концентрация консерванта в готовом препарате должна быть значительно ниже токсичной для человека дозы. В качестве консервантов в мягких лекарственных формах наружного применения используют: нипагин, нипазол и их смесь в соотношении 3:1, бензамидингидрохлорид, цетилпиридиния хлорид, мирамистин, триэтилцитрат, хлоргексидин, кислота бензойная и натрия бензоат, кислота борная, кислоты салициловая и сорбиновая, сорбат калия, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидамочевина, феноксиэтанол, пропиленгликоль, спирт этиловый, параформ, димол, хинозол, бронитрол (бронопол), эфир метиловый *para*-оксибензойной кислоты, эфир пропиловый *para*-оксибензойной кислоты и др. [3, 14 – 16].

Эффективность консервантов зависит от их химической структуры, концентрации, физических и химических свойств лекарственных веществ (особенно значения pH), а также вида и уровня исходной микробной контаминации. На эффективность действия antimicrobных веществ, и соответственно на лекарственную форму в целом влияют вид упаковки, свойства материала, из которого изготовлена первичная упаковка, температура, при которой хранится лекарственный препарат.

Мази, гели, кремы, линименты наиболее часто являются лекарственными формами пролонгированного действия, которое обеспечивается за счет повышения вязкости и усиления внутренней структуры путем введения загустителей, таких как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, производные целлюлозы, аэросил и др. [12].

В качестве активаторов всасывания в настоящее время применяют диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид и т.д. ДМСО увеличивает проницаемость клеточных мембран для многих лекарственных веществ (например, антибиотиков, нитроглицерина, бутадiona и т.д.). Он усиливает эффект лекарственных веществ в 10 раз, что позволяет снизить их концентрацию без потери эффективности [17, 18].

ПАВ влияют на биодоступность лекарственных веществ путем повышения проницаемости клеточных мембран, в связи с чем в малых концентрациях проявляют свойства активаторов всасывания.

Одним из способов повышения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных препаратов, содержащих труднорастворимые вещества, является повышение их растворимости в лекарственной форме. Повышение растворимости достигается

путем использования смеси растворителей (сорастворение). Этот прием основан на том, что смесь растворителей зачастую обладает большей растворяющей способностью, чем индивидуальный растворитель. Сорастворителями при этом могут служить глицерин, полиэтиленгликоль, этиленгликоль, спирт бензиловый, бензилбензоат, этилолеат, пропиленгликоль, ДМСО, твины и др.

Другим способом улучшения растворения нерастворимых или труднорастворимых веществ является ПАВ-солюбилизация. Этот прием обеспечивает быстрое всасывание лекарственного средства за счет высокой степени дисперсности и присутствия ПАВ. Для проведения солюбилизации концентрация ПАВ в лекарственном препарате должна быть выше критической концентрации мицеллообразования, но не слишком высокой, так как это может привести к нежелательному действию на организм. В отечественной практике для солюбилизации чаще всего используют полиэтиленоксид-400 и твины [1].

**Для коррекции запаха** в мягких лекарственных формах можно использовать вещества растительного происхождения (эфирные масла, масло мятное, хвойное, герани, апельсиновое, анисовое, коричное, тминное, гвоздичное и др., концентраты фруктовых соков, спиртовые вытяжки лекарственного растительного сырья), а также синтетические вещества, идентичные природным (ментол, тимол, ванилин, цитраль).

Следует отметить, что некоторые вспомогательные вещества могут одновременно быть многофункциональными, а также входить в состав мазей, гелей, кремов и линиментов в качестве смягчающих и увлажняющих добавок (например, изопропилмиристинат — смесь изопропиловых эфиров миристиновой, пальмитиновой, стеариновой и лауриновой кислот с преобладанием изопропилового эфира миристиновой кислоты и изопропилпальмитата).

Таким образом, создание современных, высокоэффективных мазей, гелей, кремов и линиментов возможно только с учетом физико-химических свойств вспомогательных веществ, их влияния на терапевтическую эффективность, стабильность и фармакокинетику лекарственных препаратов. Многообразие функций и большой ассортимент вспомогательных веществ, их рациональное сочетание с лекарственными субстанциями, а также использование оптимальной технологической схемы изготовления мягких лекарственных форм позволяет значительно расширить их терапевтические возможности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, И. А. Девяткина и др., *Фарматека*, № 6, 34 – 36 (1998).
2. М. Т. Алюшин, И. С. Грицаенко, М. В. Каменская, *Научные труды ВНИИФ*, Т. 28, Москва (1990), сс. 5 – 11.
3. Е. Т. Чижова, Г. В. Михайлова, *Медицинские и лечебно-косметические мази*, ВУНМЦ МЗ РФ, Москва (1999).
4. А. П. Мешковский, *Фарматека*, № 6, 37 – 41 (1998).

5. К. В. Алексеев, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Москва (1993).
6. М. В. Гаврилин, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 33 – 37 (2001).
7. М. В. Гаврилин, Е. В. Компанцева, Л. С. Ушакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(6), 53 – 56 (1998).
8. И. В. Алексеева, Л. Н. Олешко, Т. Л. Малкова и др., *Фармация*, № 1, 34 – 37 (2004).
9. Е. В. Фомина, Т. Х. Чибилев, В. А. Вайнштейн и др., *Фармация*, № 2, 22 – 25 (1998).
10. Д. Р. Халифаев, М. А. Куканиев, Х. Сафиев и др., *Фармация*, № 3, 9 – 11 (2002).
11. Е. П. Герникова, Т. Н. Боковикова, О. А. Ваганова и др., *Фармация*, № 3, 25 – 27 (1998).
12. В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др., *Промышленная технология лекарств*, Т. 2, МТК-Книги, Харьков (2002).
13. В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, Н. А. Кулинченко, *Фармация*, № 2, 24 – 26 (2002).
14. Г. Я. Легин, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(4), 54 – 64 (1996).
15. Н. А. Ляпунов, Е. Г. Жемерова, Е. П. Безуглая, *Фармация*, № 1, 13 – 15 (2004).
16. Н. И. Каламова, К. А. Каграманова, С. В. Денисова, *Фарматека*, № 2, 51 – 52 (1999).
17. Е. В. Компанцева, М. В. Гаврилин, Г. В. Сеньчукова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(2), 53 – 54 (2000).
18. Е. В. Компанцева, М. В. Гаврилин, Г. В. Сеньчукова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(6), 54 – 56 (2000).

Поступила 29.06.04

## AUXILIARY SUBSTANCES USED IN TECHNOLOGY OF SOFT MEDICINAL FORMS: OINTMENTS, GELS, LINIMENTS, AND CREAMS (A REVIEW)

O. A. Semkina<sup>1</sup>, M. A. Gavakhyan<sup>2</sup>, L. I. Gagulashvili<sup>2</sup>, T. A. Levchuk<sup>3</sup>, and V. F. Okhotnikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

<sup>2</sup> All-Russia Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Karpov Institute of Physical Chemistry, Moscow, Russia

The basic requirements to auxiliary substances used in the technology of soft medicinal forms (ointments, gels liniments, and creams) are formulated and a classification of such substances with respect to their technological properties is given. The composition of each particular soft medicinal form has to be selected and optimized taking into account physicochemical, biopharmaceutical, and technological properties of all auxiliary components.