

1 – «Крода Европа Лимитед», Великобритания, DN14 9AA, Ковик Холл

1 – Croda Europe Ltd., UK, DN14 9AA Cowick Hall, Snaith, DN14 9AA

* адресат для переписки:
E-mail: william.small@croda.com
Тел.: +44 (0) 1405 864 813

СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ РЕЦЕПТУР С УЛУЧШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

У. Смолл^{1*}

Резюме. В этой статье описаны некоторые способы доставки активных ингредиентов с точки зрения скорости их проникновения и конечного распределения в коже, которые можно регулировать с помощью состава рецептуры. Каждый ингредиент в составе рецептуры в той или иной мере имеет потенциал воздействия на доставку активного компонента, влияя на растворимость активного вещества и на его взаимодействие с кожей, а также на рецептуру по мере того, как она претерпевает различные фазовые изменения на коже. Поэтому исключительно важно рассмотреть роль каждого ингредиента в рецептуре для оптимизации доставки активного ингредиента.

Ключевые слова: биодоступность, кожа, доставка, проникновение.

FORMULATION STRATEGIES FOR ENHANCED TOPICAL BIOAVAILABILITY

W. Small^{1*}

Abstract. This article has described some of the ways in which the delivery of an active ingredients, in terms of there rate of permeation and location within the skin, can be controlled through formulation design. Every ingredient in the formulation possesses the potential to have some effect on the delivery of an active ingredient, either through its effect on the solubility of the active, its interaction with the skin, or on the formulation as it undergoes various phase changes on the skin. It is therefore important to consider the role of every ingredient in the formulation to optimize a delivery of the active ingredient.

Keywords: bioavailability, skin, delivery, penetration.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность рецептур для наружного применения, которые содержат активные ингредиенты, зависит не только от потенциала субстанции, но и от вспомогательных ингредиентов, присутствующих в составе. Выбор типа состава (прямая или обратная эмульсия, гель, мазь), эмоленов, усилителей проникновения и даже эмульгатора может существенно влиять на скорость доставки и на местоположение действующего вещества в коже. При этом оба фактора оказывают влияние на эффективность конечного продукта. В этой статье мы обсудим некоторые варианты стратегий создания рецептуры, а также выбор ингредиентов, которые можно использовать на первоначальном этапе разработки или в случае редизайна составов. Кожа – это самый распространенный и популярный путь доставки как косметических (например, осветляющих средств или автозагаров), так и фармацевтических (например, стероидов) активных ингредиентов, однако вследствие сложной структуры кожи это отнюдь не простой путь. В идеале он подходит только для узкого спектра соединений с ограничениями по

молекулярному весу и липофильности. Но даже при соблюдении всех условий бывает трудно достичь хорошей биодоступности активного вещества, доставленного в нужное место за необходимый период времени, при сохранении эффективности.

КОНТРОЛЬ СКОРОСТИ ДОСТАВКИ – СТРАТЕГИЯ «ВЫСВОБОЖДАТЬ»

С того момента, когда препарат наносится на кожу, существует ограниченное количество времени, в течение которого активный ингредиент должен проникнуть в ее верхние слои. За это время активное вещество может кристаллизоваться или осаждаться на поверхности кожи за счет испарения водных или спиртовых вспомогательных веществ или из-за адсорбции других веществ кожей. Один из способов эффективного использования этого узкого временного окна для проникновения – добиться гарантированного высвобождения активного компонента из состава и встраивания его в кожу, что может быть осуществлено несколькими способами. Одним из них является простое увеличение

концентрации активного ингредиента в составе, что приводит к большему количеству действующего вещества, попадающего в кожу. Более изящный способ – работа с активным веществом при его максимальной или близкой к максимальной растворимости при высокой термодинамической активности. Это создает движущую силу для проникновения активного ингредиента из рецептуры в кожу, это проиллюстрировано на следующем примере.

Были приготовлены три модельные рецептуры с салициловой кислотой, как описано в таблице 1. Концентрация активного ингредиента одинаковая во всех трех рецептурах, но использовались различные масляные фазы, в которых растворимость салициловой кислоты (СК) различается. В одной рецептуре концентрация СК близка к максимальной растворимости и термодинамическая активность (величина, характеризующая эффективную концентрацию) высока. В другой рецептуре концентрация несколько ниже максимальной растворимости и термодинамическая активность немного ниже, чем в первой рецептуре. В третьей рецептуре концентрация СК еще ниже и термодинамическая активность также еще ниже. Как показано на рисунке 1, термодинамическая активность оказывает сильное влияние на доставку активного компонента: большая термодинамическая активность приводит к ускорению доставки. Это свидетельствует о важности «неактивных» ингредиентов при разработке рецептур: простой переход от одной масляной фазы к другой существенно влияет на доставку активного вещества.

КОНТРОЛЬ СКОРОСТИ ДОСТАВКИ – СТРАТЕГИЯ «ДОСТАВЛЯТЬ»

Стратегия создания рецептуры, помогающей высвободить активный ингредиент из нее, обсуждалась выше, однако это только одна часть комплексной проблемы. Широко известно, что активные ингредиенты с $\log P$ (коэффициент распределения) в интервале 1–3 являются наиболее подходящими для препаратов топического применения. И после того как эти компоненты были «вытолкнуты» из состава, они должны проникать в кожу относительно легко. Тем не менее активным веществам вне этого диапазона, которые являются гидрофильными ($\log P < 1$) или очень липофильными ($\log P > 3$), нелегко проникать в кожу из-за смены водных/неводных участков гидрофильных доменов и межклеточных липидов. Для этих активных веществ было бы лучше принять стратегию «доставлять», где эксципиент, в котором растворен активный ингредиент, действует как носитель, доставляя активное вещество в кожу. Для этого эксципиент должен одновременно хорошо солюбилизировать активное вещество и сохранять хорошую раст-

воримость в коже, работая как интенсификатор проникновения. Диметилизосорбид (DMI) – пример такого выдающегося вещества.

Таблица 1.

Модельные рецептуры с салициловой кислотой

Ингредиент	Высокая активность	Средняя активность	Низкая активность
Salicylic acid (салициловая кислота)	2%	2%	2%
Crodacol CS90 (цетостеариловый спирт)	2%	2%	2%
Brij S2 (ПЭГ-2, стеариловый эфир)	3%	3%	3%
Brij S721 (ПЭГ-21, стеариловый эфир)	2%	2%	2%
Arlamol PS11E (PPG11, стеариловый эфир)	40%	–	–
Crodamol OP (этилгексилпальмитат)	–	40%	–
Arlamol HD (изогексадекан)	–	–	40%
Вода	До 100%	До 100%	До 100%
Консерванты	qs	qs	qs

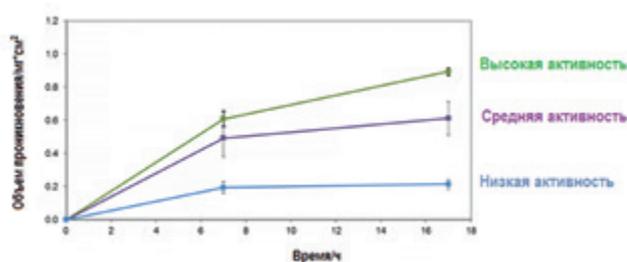


Рисунок 1. Проникновение 2% салициловой кислоты через мембрану полидиметилсилоксана (PDMS). Концентрация салициловой кислоты эквивалентна в каждой рецептуре, но различные масляные фазы (Arlamol PS11E, Crodamol OP, Arlamol HD) обеспечивают разную термодинамическую активность каждой рецептуры

В нашем следующем примере были приготовлены две рецептуры с модельным гидрофильным активным веществом пропагерманиумом (propagermanium). Препараты представляли собой простые кремы, как показано в таблице 2. Один состав включал 10% диметилизосорбида, а в контрольном составе диметилизосорбид был заменен водой. Проводились тесты на проникновение через свиную кожу, и количество активного вещества в различных фрагментах кожи измеряли через 20 ч. (Более подробные детали эксперимента можно найти в статье P. Rossi, J.W. Wiechers, C. Kelly. Improved Delivery and Efficacy with Dimethyl Isosorbide / C&T. 2005. V. 120. № 3. P. 107–111.)

Таблица 2.

Рецептуры с пропагерманиумом

Ингредиенты	Контрольный	С 10% Arlasolve DMI
Propagermanium (пропагерманиум)	0,5%	0,5%
Brij S2 (ПЭГ-2, стеариловый эфир)	1%	1%
Brij S721 (ПЭГ-21, стеариловый эфир)	5%	5%
Пропиленгликоля изостеарат	15%	15%
Триэтилгексаноил	3%	3%
Arlasolve DMI (диметилизосорбид)	–	10%
Глицерин	4%	4%
Ксантановая камедь	0,4%	0,4%
Вода	До 100%	До 100%
Консервант	qs	qs

На рисунке 2 показано, что препарат, содержащий 10% диметилизосорбида, обеспечил доставку большего количества активного ингредиента в глубокие слои кожи (после того, как клейкая лента была удалена с рогового слоя кожи), чем контрольный препарат. Интересно отметить, что активное вещество обнаружено только в коже и клейкой ленте, без проникновения в рецепторную жидкость. Таким образом, DMI обеспечивает ограниченную трансдермальную доставку, сни-

жая потенциал проникновения активного компонента в кровоток, предотвращая тем самым нежелательные побочные реакции.

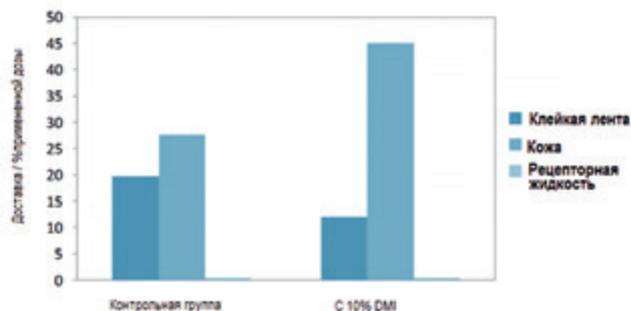


Рисунок 2. Исследование проникновения propagermanium через свиную кожу для двух составов: с 10% диметилизосорбида (DMI) и без него

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА – ПОПАДАНИЕ В НУЖНЫЙ СЛОЙ КОЖИ

Мы схематично рассмотрели регулирование скорости доставки «сложных» активных веществ в кожу. Но есть еще кое-что, что мы можем сделать как разработчики, – контролировать локализацию активного ингредиента в коже. Для этого можно использовать эмульгаторы, которые образуют жидкие кристаллы, два типа жидкокристаллических структур – олеосомные и гидросомные. Олеосомы представляют собой жидкокристаллическую систему, где множественные слои эмульгатора и воды окружают капли масла. Капли масла при оптической микроскопии выглядят как мальтийские кресты (рисунок 3а, б). Эти области состоят из множественных бислоев ПАВ, которые инкапсулируют капли масла, обеспечивая устойчивость к коалесценции и медленное, контролируемое высвобождение липофильных составляющих. Гидросомы являются жидкокристаллическими структурами, которые формируются в водных фазах эмульсии (В и С области на рисунке 3с). Рецептуры, содержащие гидросомные жидкие кристаллы, создают очень приятные легкие ощущения при нанесении, так как ламеллярные слои скользят при сдвиге.

Эффективность доставки липофильных и гидрофильных активных ингредиентов из этих двух эмульсионных систем рассмотрим на следующих примерах. На рисунке 4 показано количество **липофильного** активного ингредиента (октадеценвая кислота), определенного в различных слоях образцов свиной кожи после обработки двумя рецептурами (таблица 3). Одна из рецептур содержала олеосомную эмульсионную систему (Brij™ S2 / Brij S721, Croda), а дру-

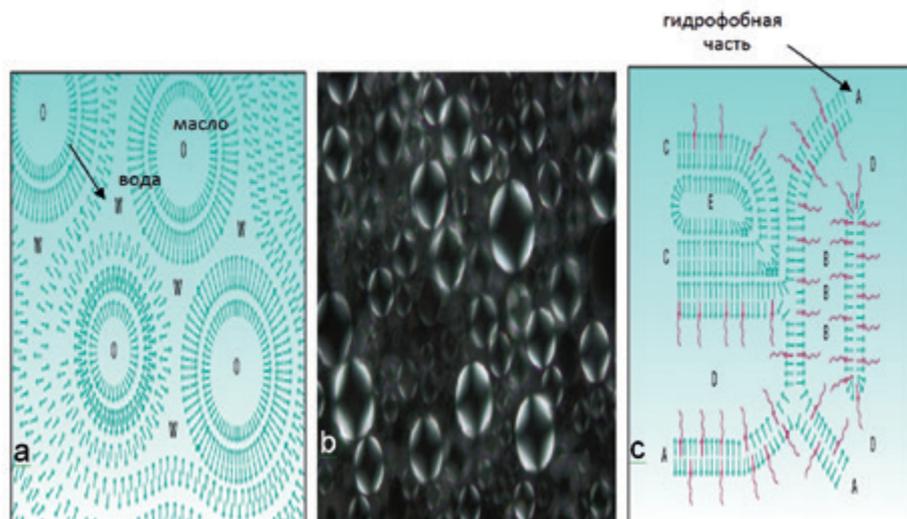


Рисунок 3. Олеосомные (а, b) и гидросомные (с) жидкокристаллические системы. О – масло, W – вода, А – гидрофобная часть, В – связанная вода (в виде геля в фазе жидкого кристалла), С – гидрофильная часть, D – внешняя водная фаза, E-масляная фаза

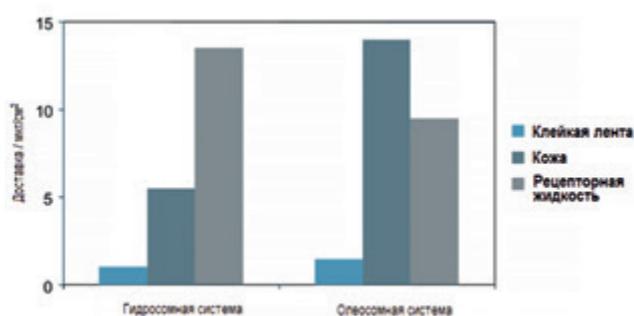


Рисунок 4. Исследование проникновения липофильного активного ингредиента (октадеценной кислоты) через свиную кожу. Составы идентичны, за исключением используемого эмульгатора (один из них содержит олеосомную систему эмульгаторов, второй – гидросомную систему эмульгаторов)

гая – гидросомную эмульсионную систему (Arlacel™ 2121, Croda). Данные показывают, что наибольшее количество активного ингредиента проникло в рецепторную жидкость в случае использования гидросомной системы. Однако максимальное количество активного ингредиента непосредственно в коже наблюдалось в случае олеосомной системы. Это лишь один пример, но подтверждающий многочисленные внутренние эксперименты Croda, в которых аналогичная картина наблюдалась для ряда других липофильных активных веществ.

Для гидрофильного propragermanium наблюдается совершенно другой профиль проникновения. На рисунке 5 представлены сравнительные данные проникновения propragermanium в различные слои свиной кожи из олеосомных и гидросомных систем. Полученные результаты показывают, что количество активного вещества, присутствующего в коже, при

олеосомной рецептуре значительно ниже, чем при использовании гидросомного препарата, в то время как рецепторная жидкость в каждом исследовании не содержит активного вещества.

Таблица 3.

Рецептуры с октадеценной кислотой

Олеосомная рецептура		Гидросомная рецептура	
Пропиленгликоля изостеарат	15%	Пропиленгликоля изостеарат	15%
Триэтилгексаноил	3%	Триэтилгексаноил	3%
Октадеценная кислота	2%	Октадеценная кислота	2%
Brij S2 (ПЭГ-2, стеариловый эфир)	1%	Arlacel 2121 (Сорбитана стеарат и сахарозы кокоат)	5,5%
Brij S721 (ПЭГ-21, стеариловый эфир)	5%		
Глицерин	5%	Глицерин	5%
Ксантановая камедь	0,2%	Ксантановая камедь	0,2%
Вода	До 100%	Вода	До 100%
Консервант	Qs	Консервант	Qs

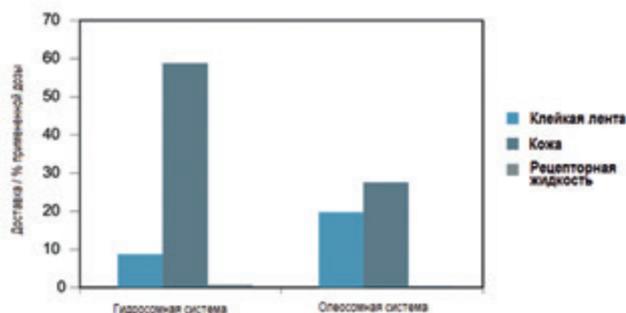


Рисунок 5. Исследование проникновения гидрофильного активного ингредиента (пропагерманиум) через свиную кожу. Составы идентичны, за исключением используемого эмульгатора (один из них содержит олеосомную систему эмульгаторов, второй – гидросомную систему эмульгаторов)

Так почему же доставка активного соединения различается в зависимости от используемой системы эмульгатора? Для липофильного активного ингредиента, находящегося в масляной фазе эмульсии, окружающая олеосомная структура действует как барьер для активного вещества, препятствуя быстрой диффузии из рецептуры и замедляя его проникновение. Это приводит к тому, что большее количество активного вещества остается на поверхности ко-

жи. Что касается гидросомной рецептуры, то увеличенное смачивание кожи, которое происходит при использовании гидросом, приводит к повышению проникновения активного ингредиента, быстрому транспорту актива в кожу и проникновению его в рецепторную жидкость. При использовании гидрофильных активных ингредиентов, мы полагаем, гидросомная система помогает дольше содержать активный ингредиент в растворенном виде из-за снижения испарения, предоставляя больше времени для диффузии в кожу. В то же время испарение из олеосомной рецептуры означает, что активный компонент остается на поверхности и в меньшей степени способен диффундировать в кожу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье рассмотрены способы доставки активного ингредиента с точки зрения скорости его проникновения и финального расположения в коже, а также возможность контроля этих параметров за счет регулирования состава рецептуры. Показано, что каждый ингредиент рецептуры имеет некий потенциал влияния на доставку активного компонента.

Чистота имеет значение

Ищите способ, как улучшить биодоступность, доставку и эффективность Ваших лекарственных форм?

Благодаря высокоочищенным функциональным эксципиентам Croda достигается максимальная производительность активных субстанций.

Croda предлагает широкий ассортимент продуктов, включая высокоочищенные и соответствующие основным фармакопеям солибилизаторы и ПАВы для разработки различных лекарственных форм. Эксципиенты **Super Refined™** оптимизируют доставку и повышают стабильность АФИ и, как следствие, конечных рецептур.

Мы знаем, как повысить устойчивость к окислению, оптимизировать стабильность и увеличить эффективность АФИ.

Более подробная информация на сайте www.crodahealthcare.com

Croda Россия: russia@croda.com

Екатерина Мышковская: Ekaterina.Myshkovskaya@croda.com

Тел.: 8-495-660-88-98 (доб.114) или 8-916-574-64-67

